

---

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

---

**Contribution à l'étude des enzymes oxydants.**

PAR J. WOLFF ET ÉLOI DE STOECKLIN

---

I

On s'accorde en général pour attribuer la plupart des phénomènes d'oxydation qui se passent au sein de la matière vivante à des enzymes particuliers, oxydases et peroxydases, sur le rôle et la nature desquels les opinions les plus diverses ont cours. On a voulu attribuer à ces diastases une individualité définie et constante et les considérer comme des corps déterminés réagissant sur des substances variées à la faveur d'un mécanisme spécial, différent de celui qui préside aux actions chimico-physiques des laboratoires.

Tous les efforts tentés dans cet ordre d'idées, c'est-à-dire en vue d'établir l'existence d'une substance diastasique fixe, de donner un corps à cette entité : l'enzyme, tous ces efforts sont jusqu'ici demeurés vains, et la matière active a fui et s'est évanouie entre les mains de l'expérimentateur, chaque fois qu'on a voulu la serrer de trop près et trouver une réalité où n'apparaît qu'une image.

En effet, lorsqu'on a cherché à isoler les enzymes par précipitation ou flocculation, on a généralement affaibli leur action et l'on a obtenu un complexe où l'analyse n'a apporté que bien peu de clarté. On y rencontre en effet, dans des proportions toujours variables, les mêmes éléments minéraux et organiques qu'on est habitué à trouver chez les végétaux et chez les animaux. On a cru que l'action diastatique était liée à un corps albuminoïde ; l'un

de nous (1) a montré, au moins pour la peroxydase du raifort, qu'il n'en est rien et que l'activité de cet enzyme croît en proportion de sa teneur en sels minéraux. G. Bertrand incline à croire aujourd'hui que la laccase non plus n'est pas une substance à base proétiique.

On a encore voulu attribuer à ces diastases, sous prétexte qu'on les obtient toujours au sein de fausses solutions, une nature colloïdale. Il est possible. Cependant nous avons réussi à faire passer, au travers de plusieurs sacs en collodion d'épaisseur croissante, l'extrait aqueux d'une macération de malt dont le filtrat parfaitement limpide possédait une activité peroxydase à peu près égale à celle de la macération primitive. Il est donc peu probable que l'état colloïdal soit nécessairement celui qui convient à l'enzyme.

Ces considérations semblent indiquer que les enzymes sont des substances moins complexes qu'on ne le suppose, si tant est qu'on puisse les considérer comme des substances déterminées. De plus, il ressort de ce qui précède que les éléments minéraux doivent jouer un rôle important dans les actions enzymatiques oxydantes, ainsi que l'a montré G. Bertrand (2), pour le manganèse.

Tout ce que nous savons de certain sur les enzymes oxydants, c'est qu'on peut extraire de cellules vivantes et faire passer en solution dans l'eau, des substances qui, à des concentrations extrêmement faibles, ont la propriété de fixer soit l'oxygène de l'air (oxydases), soit l'oxygène de peroxydes (peroxydases) sur certains composés à fonctions phénoliques dont quelques-uns, comme le bolétol, le laccol, la tyrosine, l'orcine, se trouvent à l'état normal dans certains organismes.

Il ressort de l'extraordinaire puissance de leur action et de la continuité qui caractérise les phénomènes auxquels ils président que les enzymes oxydants sont des agents catalyseurs.

Etant donné toutes ces incertitudes et l'insuffisance des faits qui accompagnent la vague et imprécise notion d'enzyme, nous avons pensé qu'il était préférable de s'attaquer directement au problème de l'oxydation spontanée, activée par des agents cata-

(N. B.) Les tableaux que l'on trouvera plus loin sont empruntés pour la plupart à un mémoire encore inédit de M. J. Wolff, sur le même sujet.

(1) E. DE STOECKLIN, Thèse Genève, 1905.

(2) G. BERTRAND, *C. R. T. CXXIV*, p. 1356, 1897.

lyseurs, plutôt que de rechercher la nature d'un objet aussi fugace que l'enzyme oxydant. C'est ainsi qu'au cours de ces recherches, nous avons substitué à la notion complexe d'enzyme, celle plus restreinte, sinon plus claire, de catalyseur; ainsi dans la substance active nous ne considérons pas le substratum en lui-même, mais la fonction catalytique qui y est attachée.

Dès lors, le plan de ce travail se dessinait de lui-même : il s'agissait en effet de rechercher le mécanisme qui préside à l'oxydation spontanée des substances dont on s'est servi comme substratum dans l'étude des diastases oxydantes, puis d'activer le phénomène d'oxydation au moyen de catalyseurs composés d'éléments connus et définis, réalisant néanmoins des effets identiques à ceux que produisent les enzymes oxydants, de façon à comparer l'action catalytique de l'enzyme à celle du catalyseur artificiel. Les catalyseurs devront, à l'instar de ceux que contient le complexe oxydase, réaliser les conditions suivantes : agir à des doses infinitésimales et à des dilutions considérables sur des composées déterminés pour accélérer la fixation soit de l'oxygène de l'air, soit de celui des peroxydes sur ces corps, de façon à les transformer en d'autres substances également déterminées, et en fournir des quantités telles que le rapport du produit formé au catalyseur soit de la grandeur de ceux que l'on observe dans les actions dites diastasiques. Ce point acquis, reste alors à déterminer les conditions nécessaires à l'intervention des agents catalyseurs.

La première partie de ces recherches nous a été grandement facilitée par divers travaux antérieurs, par ceux de Chodat et Passmanick (1) qui, les premiers, à notre connaissance, ont indiqué que dans l'action des enzymes, il y avait entre autres phénomènes une ionisation de l'eau, puis par ceux de J. Wolff (2), montrant le rôle important que joue l'alcalinité de certains sels dans les phénomènes oxydasiques, et enfin, par les belles recherches de Dony-Hénault (3), faisant ressortir avec une rare netteté la première phase du mécanisme de l'oxydation spontanée des polyphénols.

La seconde partie a eu pour point de départ les expériences

(1) R. CHODAT et PASSMANICK. *Arch. scienc. phys.*, XXIII, mars 1907.

(2) J. WOLFF, *C. R. T. CXLVI*, p. 781 et 1217. *T. CXLVII*, p. 745, 1908. — *C. R. Soc. biol.*, 22 mai 1909.

(3) DONY-HÉNAULT. *Bull. Ac. Roy.*, Belg. février 1908.

de J. Wolff sur les oxydases et les peroxydases artificielles, d'autres expériences faites en commun (1), et les récentes publications de E. de Stoecklin (2) sur le même sujet. Il résulte de ces travaux et d'autres encore, que l'élément actif des enzymes oxydants artificiels et probablement aussi des naturels (3), est le fer (4) à l'état de combinaison organique (5). La spécificité du catalyseur est lié au groupement de cet élément dans la combinaison, et varie avec la nature du composé organique auquel s'allie le métal.

## II

Une des difficultés les plus considérables qu'on ait rencontrée dans l'étude des oxydases est l'impossibilité où l'on se trouve d'expérimenter utilement et d'une façon méthodique sur des substances physiologiques, et la nécessité de se servir, pour ce genre de recherches, de composés tels que les phénols. L'hydrolyse qu'ils subissent en entrant en solution suffit déjà à ces corps pour leur faire absorber de l'oxygène. Si à leur solution on ajoute une trace d'alcali qui, s'hydrolysant à son tour, produit, par ce fait, dans le liquide, un nombre considérable d'ions OH, la sensibilité du phénol vis-à-vis de l'oxygène se trouve considérablement augmentée et la quantité de ce corps que pourra fixer la solution sera, dans une certaine mesure, proportionnelle au nombre d'ions OH contenus dans le liquide. Dès lors, si l'on introduit dans des solutions phénoliques des sels facilement hydrolysables, apportant au milieu un fort appoint d'ions OH, on facilitera, par cela même, l'absorption d'oxygène par le phénol. Tel est le cas du phosphate disodique, du citrate tribasique et de la plupart des sels de manganèse dont le rôle favorisant (6) dans phénomènes qui nous occupent, est dû, sinon uniquement, du moins pour une grande part, à leur alcalinité.

La marche de ce phénomène ayant été admirablement exposée par Dony-Hénault, dans les numéros de février 1908 et mars 1909

(1) J. WOLFF et E. DE STOECKLIN, *C. R.*, 28 juin 1908.

(2) E. DE STOECKLIN, *C. R. T.* CXLVII, p. 1489. — E. DE STOECKLIN et E. VULQUIN, *C. R. T.* CXLVIII, p. 1404.

(3) G. GOLA, *Ann. di Bot.* T. V, p. 441, 1907

(4) SPIZER, *Pflugers Arch.*, 1897.

(5) SARTHOU, *Journ. chim. et phys.*, mai, juin, août 1900.

(6) Le terme « favorisant » que nous employons ici, comme ailleurs, sera toujours pris dans son acception la plus large; il s'applique aussi bien à l'action globale du phénomène qu'aux effets particuliers et restreints que nous signalons par la suite.

du *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, nous renvoyons le lecteur à cette source pour plus ample informé.

Le phénomène limité à l'action libre des ions OH n'est pas un phénomène oxydasique, contrairement à ce que pense Dony-Hénault, c'est un phénomène physico-chimique banal, sans action spécifique, qui n'est que la première phase d'un phénomène double, dont la seconde phase, phase oxydasique, vient se greffer sur la première dont elle dépend nécessairement. C'est l'oxydation spontanée proprement dite; la seconde partie du phénomène n'est plus spontanée, mais provoquée.

Nous l'avons déjà indiqué, cette seconde phase est caractérisée par l'action catalytique d'une substance inactive par elle-même, mais accélératrice d'une réaction déjà commencée. Nous considérons qu'il ne suffit pas, pour donner à une réaction un caractère oxydasique, que celle-ci soit simplement amplifiée, il faut encore qu'elle aboutisse normalement à la production de produits toujours identiques, parfaitement définis et reconnaissables à simple inspection. Le catalyseur, ici, non seulement accélère la réaction, mais il la conduit dans un sens déterminé qui crée sa spécificité et la limite. Il faut de plus que le phénomène ait un caractère de continuité par lequel il se distingue, ainsi que nous l'avons montré (1) des catalyses plus brutales, que nous appellerons chimiques.

Dans son étude sur les oxydases, Dony-Hénault n'a guère considéré que le rôle actif des ions OH et il a par trop négligé ce facteur essentiel des actions diastasiques : le catalyseur. Aussi ses conclusions nous paraissent-elles insuffisantes.

Nous avons indiqué plus haut que le fer nous semblait être le facteur essentiel des actions catalytiques que nous étudions; encore faut-il qu'il revête certaines formes déterminées, car les sels banaux du fer, s'ils peuvent jouer un rôle actif dans les phénomènes d'oxydation du genre de ceux qui nous occupent, ces sels ont une action bien différente de celle que possèdent les combinaisons organiques du fer auxquelles nous faisons allusion. (Voir J. Wolff et E. de Stoecklin, *loc. cit.*, et E. de Stoecklin et E. Vulquin, *C. R. T. CXLVIII*, p. 1404.)

L'un de nous (2) a montré en effet que le ferrocyanure de fer

(1) J. WOLFF et E. DE STOECKLIN, *C. R.*, 26 juin 1908.

(2) J. WOLFF, *Loc. cit.*

colloïdal peut s'attaquer à tous les composés phénoliques sur lesquels réagissent les oxydases du type laccase et les peroxydases, et qu'il peut jouer comme ces enzymes, au même degré qu'eux, dans les mêmes conditions et avec les mêmes résultats, le rôle de catalyseur oxydasique ou peroxydasique, suivant que l'oxydation se fait aux dépens d'un peroxyde ou de l'oxygène de l'air.

Si certaines oxydations d'ordre oxydasique ont besoin, pour s'effectuer, du concours simultané du fer et du manganèse ou du fer et du phosphate disodique, le fer n'en reste pas moins dans ce couplage l'élément proprement oxydasique.

Si maintenant, à la lumière de ces données, nous examinons les conditions qui président à l'oxydation des phénols, ces phénomènes nous apparaîtront plus clairement dans leur enchaînement et il se dégagera en outre, de ces observations, des conclusions plus en rapport avec nos connaissances actuelles que celles qu'on peut tirer de la conception biologique des enzymes oxydants.

Au cours d'une telle étude, il faut considérer trois choses : 1<sup>o</sup> l'intensité, l'amplification du phénomène qui se mesure par la quantité d'oxygène empruntée à l'air dans un temps donné; 2<sup>o</sup> la vitesse, l'accélération de la réaction calculée en fonction du temps nécessaire à l'apparition des produits fixes de l'oxydation; 3<sup>o</sup> la nature de ces produits.

La quantité d'oxygène absorbé fournit une estimation d'ordre général, mais ne mesure point l'action oxydasique, contrairement à l'opinion de nombreux auteurs, du moins, l'action oxydasique limitée aux effets que nous avons indiqués. Le pouvoir absorbant du système vis-à-vis de l'oxygène, dépend, comme nous le verrons plus loin, du degré d'alcalinité introduit dans le milieu. Le catalyseur, lui, ne semble pas devoir emprunter à l'atmosphère, l'oxygène qu'il active mais bien plutôt au substratum oxydé spontanément à l'air sous l'influence de l'alcali. Le catalyseur peut indirectement favoriser l'absorption d'oxygène en ce sens, qu'empruntant pour l'activer de l'oxygène au substratum spontanément oxydé, celui-ci, privé d'une partie de cet élément qu'il avait fixé, se trouve alors en état d'en réabsorber. On voit dès lors qu'il est difficile de faire la part du catalyseur dans la capacité absorbante du système vis-à-vis de l'oxygène.

Cette part varie à l'infini; elle peut être presque nulle comme aussi comporter la presque totalité, — sans toutefois jamais atteindre cette totalité — de l'oxygène emprunté à l'air.

En voici deux exemples pour fixer les idées :

N° 1. 1 gr. hydroquinone, plus 20 mgr. acétate de Mn., plus 0,02 mg = 10 gouttes de ferrocyanure de fer, fixent 6 c.c. d'oxygène, et produisent 52 mgr. quinhydrone.

N° 2. 1 gr. hydroq. plus 40 mgr. d'ac. de Mn., plus 50 gouttes = 0,1 mgr de ferrocyanure de fer fixent 7,35 c. c. d'oxygène et produisent 88 mgr. de quinhydrone.

La formation de quinhydrone se fait suivant l'équation :

$2 C^6 H^4 (OH)^2 + O = HO-C^9 H^4-O-O-C^6 H^4-OH + H^2 O$	N° 1	N° 2
Oxygène total absorbé	6,00	7,35
Oxygène utilisé pour form. quinhydrone	2,70	4,60
Oxygène fixé pour d'autres produits	3,30 c. c.	2,75 c. c.

Comme on le voit dans le premier cas, la quinhydrone formée a pris pour sa part 1/2 de l'oxygène absorbé environ et dans le second cas les 2/3.

Il ne nous a pas toujours été possible de rassembler à la fois, pour chacun de nos tableaux, les trois facteurs définissant l'oxydation; néanmoins, nous avons enregistré chaque fois que nous l'avons pu les caractéristiques des autres facteurs, et en tous cas, dans l'exposé de nos résultats, nous en avons toujours tenu compte et nous n'avons jamais manqué d'en indiquer la signification.

Pour le détail des manipulations, nous renvoyons le lecteur aux sources bibliographiques indiquées plus haut, nous bornant à consigner le résultat de nos expériences dans les tableaux qui suivent. Le fer, que nous faisons intervenir au cours de ces essais, a toujours été employé sous forme de ferrocyanure de fer colloidal.

Les solutions des divers sels employés sont toujours équimoléculaires et correspondent entre elles.

Le tableau I indique la quantité de  $SO^4 H^2 N/10$  que nécessite la neutralisation de l'alizarine sulfoconjuguée en présence

de 5 c. c. de divers sels de manganèse. Ces solutions contiennent toutes 0 gr.433 0/0 de Mn.

## III

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les tableaux qui suivent, nous constatons d'abord que la nature des phénols joue un rôle prépondérant dans la marche du phénomène d'oxydation. Ajoutons à cela que le mode de préparation de ces corps et les conditions de leur conservation ont une influence sur l'oxy-

## PREMIÈRE SÉRIE

TABLEAU I.

NUMÉROS d'ordre.	SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N 10	NATURE du sel de manganèse.
1	0 gouttes.	Sulfate 5 c. c.
2	1 —	Salicylate 5 c. c.
3	4 —	Formiate 5 c. c.
4	7 —	Lactate 5 c. c.
5	40 —	Acétate 5 c. c.
6	40 —	Succinate 5 c. c.

TABLEAU I bis.

Nos d'ordre.	NATURE du sel de mer.	HYDROQUINONE	PRODUIT formé.	VITESSE relative de la réaction.	O abs.	APRÈS ADJONCTION DE FER : 0,01 mgr.	
						Produit	Vitesse relative de la réaction.
1	Sulfate. 1 c. c.	dans 20 c. c.	Quinhydrone. Traces.	Quinhydrone. ∞	48 h. c. c.	Quinhydrone Préabondt.	Quinhydrone. 37'
2	Salic. 1 c. c.	1 gr.	Q'té notable.	25'	3,5	—	40'
3	Form. 1 c. c.	1 —	—	22'	3,5	—	42'
4	Lactate. 1 c. c.	1 —	—	12'	?	—	7'
5	Acétate. 1 c. c.	1 —	—	12'	6,5	—	7'
6	Succin. 1 c. c.	1 —	—	25'	6,5	—	47'

TABLEAU II

N <sup>o</sup> s d'ordre.	HYDRO- QUINONE	ACÉTATE de Mn.	CITRATE trisod.	FER	O. ABS. après 24 h.	PRODUIT formé.
	gr.		c. c.	mgr.	c. c.	
1	1	O (Tém.)	0	0	4.40	Néant.
2	1	Mn = 0.5 mgr.	0	0	4.20	color. jaune.
3	1	» = 0.5 »	2	0	6.00	col. intense.
4	1	» = 0.5 »	2	0.02	7.60	masse quinhyd.
5	1	» = 0.5 »	0	0.02	2.00	peu quinhyd.
6	1	0	2	0	2.80	jaune.

TABLEAU III

N <sup>o</sup> s D'ORDRE	HYDROQUIN.	PHOSPH. disod.	SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> A ajouté.	O. ABS. 24 h.	QUINHYDR.
	gr.	mgr.	mgr.	c. c.	
1	1	112	0	6.5	
2	1	112	0.25	7.0	
3	1	112	0.75	6.5	
4	1	112	1.25	5.5	
5	1	112	1.25	5.5	

Malgré l'adjonction d'acide, le liquide reste néanmoins toujours alcalin au tournesol; mais, à partir de 0 mgr.75 de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>, il est acide à la phthaléine.

TABLEAU IV

NUMÉROS	HYDROQ.	PHOSPH.	ACÉT. MN.	SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	FER	O. ABSORB.
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.	mgr.	c. c.
1	1	28		0	0.02	5.3
2	1	28		1.25	0.02	4.0
3	1	28		2.50	0.02	4.3
4	1		20	0	0.02	6.0
5	1		20	1.25	0.02	2.45
6	1		20	2.50	0.02	4.0

TABLEAU V

On a pris des quantités équimoléculaires des divers sels :			O. ABS.
1 gr. hydroquinone + 2 c. c. = 40 mgr. Acét. de Mn.....			3,6 c. c.
1 gr. — + 2 c. c. = 56 mgr. Phos. disod .....			4,3 c. c.
1 gr. — + 2 c. c. = 50 mgr. Citrate trisod .....			3,2 c. c.

Le citrate trisodique et l'acétate de Mn ont à peu près la même alcalinité; le phosphate disodique est au contraire beaucoup plus alcalin.

TABLEAU VI

N <sup>o</sup> s d'ORDRE	NATURE DU sel de Mn	PYROCA-téchine	O. ABS. après 48 h.	PRODUIT formé	FER aj.	O. ABS. après 48 h.	PRODUIT après 1 h.	FORMÉ après 24 h.	VITESSE de réact.
1	Salicyl. 5c. c.	1 gr.	2,5c. c.	incol.	0,10 mgr.	4,0c. c.	Jne faible.	Fble ppté.	Indét.
2	Form. 5c. c.	1 »	2,5 »	et	0,10 »	5,5 »	Jne clair.	Id.	30'
3	Lact. 5 c. c.	1 »	2,2 »	sans	0,10 »	5,0 »	id.	Fble ppté.	28'
4	Acét. 5 c. c.	1 »	3,5 »	pré-	0,10 »	9,0 »	Brun ppté.	Fort ppté.	0'4"
5	Succin. 5 c. c.	1 »	3,7 »	ci-	0,10 »	9,0 »	J.brun ppté.	Id.	0,45"
6	Sulf. 5 c. c.	1 »	—	pitè.	0,10 »	—	Incol.	J. clair.	8

TABLEAU VII

N <sup>o</sup> s d'ORDRE	PYROCA-téchine	CITRATE trisod.	SO <sub>4</sub> Mn	FER	O. ABS. 24 h.	O. ABS. moins 0 du témoin	PRODUIT formé
1	1 gr.	0 témoin.	0 mgr.	0 mgr.	0,7 c. c.	0 c. c.	Incol.
2	1 gr.	4 c. c. = 100 mgr.	0,5 Mn	0 »	4,0 »	3,3 »	Incol.
3	1 gr.	4 »	0 »	0 »	4,0 »	3,3 »	Incol.
4	1 gr.	4 »	0 »	0,02 »	7,75 »	7,05 »	Col. + ppté.
5	1 gr.	4 »	0,5 »	0,02 »	7,40 »	6,70 »	Col. + ppté

TABLEAU VIII

N° d'ordre	PYROCA- téchine.	A C É T . de Mn.	CITRATE trisod.	FER	O ABS 24 h.	O ABS. MOINS O du témoin.	PRODUIT formé.
1	1 gr.	Témoin.	—	—	3 c.c.	0 c.c.	incol.
2	1 gr.	Mn=0,5 mgr.	—	—	3,7 c.c.	0,7 c.c.	jne cl.
3	1 gr.	Mn=0,5 mgr.	4 c.c.=100 mgr.	—	5,5 c.c.	2,5 c.c.	jne rouge.
4	1 gr.	Mn=0,5 mgr.	2 c.c.=50 mgr.	—	5,0 c.c.	2,0 c.c.	jne rouge.
5	1 gr.	—	4 c.c.=100 mgr.	—	4,4 c.c.	1,4 c.c.	jne.
6	1 gr.	—	2 c.c.=50 mgr.	—	4,0 c.c.	1,0 c.c.	jne.
7	1 gr.	Mn=0,5 mgr.	—	—	—	0,25 c.c.	incol.
8	1 gr.	Mn=80,0 mgr.	—	—	—	2,30 c.c.	peu col.
9	1 gr.	Mn=80,0 mgr.	—	0,02 mgr.	—	5,0 c.c.	fort ppté.
10	1 gr.	—	4 c.c.=100 mgr.	—	—	2,0 c.c.	—
11	1 gr.	Mn=0,5 mgr.	4 c.c.=100 mgr.	—	—	3,0 c.c.	—

TABLEAU IX

## Résumé.

Fer + citrate + hydroq. ne fixent pas plus d'O que citr. + hydroq.  
 $\text{SO}_4\text{Mn}$  + citrate + hydroq. fixent 2 fois plus d'O que citrat. + hydroq.  
 $\text{SO}_4\text{Mn}$  + citraté + hydroq. + Fe fixent plus d'O que le précédent.

Fer + citrate + pyrocatechine fixent beaucoup d'O.  
 $\text{SO}_4\text{Mn}$  + citrate + pyrocatechine ne fixent pas plus d'O que citr. + pyro.  
 Fer + citrate + pyrocatechine +  $\text{SO}_4\text{Mn}$  ne fixent pas plus d'O que citr. + Fe. + pyro.

Dans ce tableau le fer et le manganèse agissent comme catalyseurs, c'est-à-dire à l'état de traces.

dation qu'ils subissent dans les expériences du genre de celles dont nous nous occupons. Aussi les chiffres donnés ici ne sont-ils comparables entre eux que pour un même tableau.

Si nous examinons les choses en détail, nous constatons par les tableaux I, I bis et IV : 1<sup>o</sup> que les sels de manganèse facilitent la fixation d'oxygène par les phénols en raison directe de l'acidité que ces sels peuvent introduire dans la solution en

(1) Les tableaux cités ne donnent l'exemple que de deux phénols, mais Wolff a montré (*C. R. Soc. biol.*, 22 mai 1909) que l'action du colloïde s'étend non seulement à l'hydroquinone et à la pyrocatechine, mais aussi au pyrogallol et au gaiacol, en fournit dans le premier cas de la purpurogalline et dans le second de la tétragaiacquinone, tout comme le fait la laccase, mais à la condition de faire intervenir le manganèse dans le cas du gaiacol.

s'hydrolisant; l'alcalinité mesurant le pouvoir émissif d'ions OH dû à ces combinaisons, il résulte de ces essais que plus ces sels engendrent d'ions plus ils sont actifs; 2<sup>o</sup> que les sels de manganèse possèdent de plus, vis-à-vis de la seule *hydroquinone*, une action catalytique analogue à celle du fer, consistant à fournir parfois un produit d'oxydation déterminé, et à activer la réaction en l'accélérant; 3<sup>o</sup> que des traces de fer, sous forme de ferrocyanure de fer colloïdal, ont pour effet, à l'instar d'une diastase oxydante, d'accélérer l'oxydation de tous les phénols auxquels s'attaque cette diastase, d'augmenter considérablement l'intensité du phénomène et, en fin de compte, de transformer les divers substratums en produits cristallisés, identiques à ceux que fournit la laccase.

Le rôle du fer dans ces réactions apparaît clairement : c'est à lui qu'appartient la fonction catalytique oxydasique, c'est le catalyseur par excellence, pouvant remplacer l'oxydase vis-à-vis de tous les phénols en produisant les mêmes effets que cet enzyme par un mécanisme analogue, sinon identique. Le ferrocyanure de fer étant incapable d'engendrer des ions OH, il n'introduit dans la réaction aucun facteur d'ordre strictement chimique, son action est donc purement catalytique. Il en est autrement du manganèse qui peut avoir une action double : la première, action favorisante due à l'alcalinité accidentelle ou naturelle des sels, elle n'est pas différente de celle que nous constaterons tout à l'heure chez d'autres sels générateurs d'ions OH; la seconde, action catalytique, analogue à celle du ferrocyanure de fer, bien que moins intense et moins générale est liée, semble-t-il, au manganèse même; elle est, en tous cas, indépendante de la réaction du milieu. Faut-il donc attribuer au manganèse une action catalytique oxydasique, bien que limitée à un seul phénol? Nous ne le pensons pas. En effet, l'hydroquinone se transforme en quinhydrone avec une rare facilité sous l'influence de nombreux agents, notamment sous l'action des sels de fer les plus communs. Or, nous avons trouvé des traces de fer dans tous les sels de manganèse où nous l'avons recherché, même après recristallisation. Vis-à-vis d'un corps oxydable comme l'est l'hydroquinone et prédisposé à l'oxydation par la présence d'ions OH, des traces de fer doivent suffire à déterminer la formation de petites quantités de quinhydrone.

Ici se place une des particularités les plus remarquables de ces phénomènes. En effet, le colloïde est sans influence non seulement sur une solution d'hydroquinone simple, mais même sur cette solution accompagnée de citrate trisodique, sel éminemment favorable à l'oxydation spontanée des phénols. Il faut pour que le ferrocyanure devienne actif vis-à-vis de l'hydroquinone ou bien remplacer le citrate par du phosphate disodique, ou bien faire intervenir un sel de manganèse, si l'on conserve le premier sel. Pour que le catalyseur puisse agir utilement vis-à-vis de ce diphenol, il ne suffit donc plus — condition cependant nécessaire — de la présence de ions OH dans la solution; un troisième facteur devient indispensable. Ce nouveau facteur, manganèse ou phosphore, c'est le *co-enzyme*, catalyseur secondaire qui prépare le champ d'action au catalyseur principal et l'excite.

Le cas de l'hydroquinone n'est pas unique, les choses se passent de même pour le gaïacol, envers lequel le ferrocyanure, comme le manganèse seuls sont inactifs; associées, ces deux substances transforment le phénol en téragaïacoquinone, en présence de citrate.

Euler et Bolin (1) ont indiqué déjà que la nature du radical des sels intervient comme facteur autonome dans les phénomènes que nous étudions, sans pourtant en préciser le rôle. Dony-Hénault, au contraire, se refuse à accorder une fonction spéciale aux radicaux des sels favorisant l'oxydation des polyphénols; il attribue à la seule alcalinité de ces sels les effets multiples que nous avons fait ressortir et il les confond dans une même action globale, dont la simplicité nous apparaît comme peu conforme à la réalité complexe des faits.

Nous ne prétendons point toutefois que les radicaux des sels doivent toujours jouer un rôle particulier, et il est possible après tout que la fonction de co-enzyme soit attachée, pour le phosphate, non pas au radical même, mais à l'élément phosphoré, comme il l'est pour les sels de manganèse, au métal. Cependant, pour le fer, nous avons montré que la substance à laquelle le fer était lié, déterminait la spécificité de la combinaison. En tous cas, la fonction co-enzyme attachée au radical ou à l'élément existe, et où elle existe elle est nécessaire.

Le tableau II nous apporte une confirmation de ce qui pré-

(1) EULER et BOLIN, *Zeitsch. f. phys. chem.* T. LVII, p. 80, 1908.

cède; nous voyons en effet, n° 3, l'acétate de manganèse fixer beaucoup d'oxygène sur l'hydroquinone, sans donner lieu à la production de quinhydrone, parce que le catalyseur principal manque. Au n° 4, après l'adjonction de colloïde en trace, inactif par lui-même, non seulement l'absorption d'oxygène fixé par l'intervention des ions OH du sel de manganèse augmente, mais il se forme une quantité de quinhydrone considérable.

Le tableau VII est le pendant du tableau II, avec cette différence qu'il nous montre que, vis-à-vis de la pyrocatechine, le fer seul est déjà actif et que le manganèse est inutile à la bonne marche du phénomène, le citrate de soude suffisant à préparer le terrain au fer. Les conclusions du II<sup>e</sup> tableau s'appliquent également ici.

Le tableau III nous montre qu'en présence de phosphate disodique en excès, la fixation d'oxygène sur l'hydroquinone n'est pas influencée dans son intensité par l'adjonction d'acide tant qu'il reste du phosphate disodique. Ceci montre que le phosphate monosodique, provenant d'une partie du phosphate disodique transformé par l'acide en sel monobasique, n'influence en rien la réaction.

Au tableau IV, nous voyons au contraire se manifester illico l'influence inhibitrice de l'acide sur de petites quantités du même sel; c'est qu'ici il ne reste plus assez de sel bibasique pour favoriser normalement l'oxydation. L'acétate de manganèse se montre encore plus sensible à l'action de l'acide. Ces faits confirment ce que nous avons dit touchant le rôle des ions OH dans ces phénomènes et s'accordent parfaitement avec les expériences de G. Bertrand (1) sur l'influence des acides sur la lasease.

Le tableau V nous montre que l'acétate de manganèse qui possède un pouvoir hydrolysant voisin de celui du citrate trisodique, mais bien inférieur à celui du phosphate bibasique, contrairement à ce qu'on était en droit d'attendre, fixe plus d'oxygène sur l'hydroquinone que n'en peut faire absorber le phosphate. Par contre, entre citrate et phosphate, le pouvoir oxydant est tel que nous pouvions le prévoir. Ces expériences montrent bien que l'acétate possède la double fonction que nous lui avons reconnue, fonction catalytique particulière au manganèse qui vient s'ajouter à celle que lui confère sa faculté hydrolysante.

(1) G. BERTRAND, *C. R.* T. CXLV, p. 340.

Le VIII<sup>e</sup> tableau montre encore une fois que le fer est le catalyseur essentiel de ces réactions, catalyseur à fonction oxydante.

Le IX<sup>e</sup> tableau résume ce qui précède et fait ressortir de singuliers effets de spécificité, notamment en ce qui touche le rôle du manganèse qui fonctionne, même à doses infinitésimales, comme catalyseur vis-à-vis de l'hydroquinone, quand il est seul, et comme co-enzyme, quand il est associé au fer. Cependant, même comme catalyseur, l'action du manganèse est différente dans ses effets de celle du fer. Vis-à-vis de la pyrocatechine, le fer est actif en présence du citrate de soude et l'adjonction de manganèse, en tant que catalyseur ne change rien à l'intensité du phénomène. Dans ce cas, la présence d'ions OH est suffisante pour permettre au fer de jouer son rôle d'oxydase.

#### IV

Que l'on se serve comme oxydase d'un extrait glycériné de *Russula delica*, ainsi que nous l'avons fait au cours des expériences qui vont suivre, ou d'une solution aqueuse de laccase de l'arbre à laque, on pourra constater dans les deux cas que les solutions sont légèrement alcalines, à l'alizarine sulfoconjuguée. Lorsqu'on se sert de ces substances pour oxyder les polyphénols, on introduit donc dans la réaction générale du liquide les mêmes conditions que nous avons mentionnées plus haut lorsque nous oxydons les mêmes corps par l'intermédiaire du ferrocyanure de fer colloidal, en y adjointant des alcalis ou des sels à faible réaction alcaline. Il existe donc une analogie de constitution singulière, entre le complexe actif que constitue l'oxydase et le système sel hydrolysable catalyseur. On peut conclure de ce rapprochement, sans outrepasser les limites d'une saine hypothèse, que si l'on parvenait à isoler la substance proprement catalytique qui constitue l'oxydase, elle n'activerait l'oxydation des polyphénols qu'en présence d'alcalis ou de sels hydrolysables génératrices de ions OH. Cette opinion est d'autant mieux justifiée que nous avons constaté que l'adjonction de très faibles doses d'alcalis, de phosphate disodique, de citrate tribasique et rarement aussi de sels organiques de manganèse à des solutions d'oxydase, exalte l'activité de cet enzyme.

D'une façon générale, les conclusions auxquelles nous sommes

arrivés pour le système oxydant artificiel s'appliquent également dans leur principe à l'oxydation des phénols par la diastase naturelle. Ici, cependant, nous trouvons quelques faits particuliers qu'il nous faudra expliquer.

Jusqu'ici, on ne s'était guère adressé, pour étudier quantitativement les oxydases, qu'à quelques polyphénols. L'un de nous (1) a montré que la macération glycérinée de russule jouissait de la propriété d'attaquer également différentes matières colorantes que n'oxydent ni la laccase de l'arbre à laque, ni l'enzyme artificiel. Notons au nombre de ces substances : le sulfoconjugué d'alizarine, l'orcine, la cochenille, la matière colorante des roses, etc.

Il est probable que cette action est due à une nouvelle oxydase spécifique, plus énergique, contenue dans la Russule à côté de la laccase proprement dite, à moins que ces phénomènes ne soient attribuables à des co-enzymes contenus dans l'extrait de russule, et qui étendent alors la spécificité de la laccase à ces nouvelles substances (2).

Il nous a paru intéressant de rechercher l'influence de la réaction et de divers sels sur la marche de l'oxydation de différentes substances sous l'action de la macération de russule, parallèlement à ce que nous avons fait pour le ferrocyanure de fer. Ainsi que nous l'avons indiqué, la macération de russule est alcaline à l'hélianthine et acide à la phtaléine, ce qui indique qu'elle contient des sels hydrolysables analogues aux diphosphates alcalins. Nous avons reconnu néanmoins que ces sels ne sont pas des phosphates (3).

Il reste toujours entendu que les solutions salines employées au cours de ces essais sont équimoléculaires et correspondent à 2,8 grammes de phosphate disodique dans 100 c.c. d'eau.

Le premier tableau de cette série nous montre d'abord que, par elle-même, la macération ne fixe que des traces d'oxygène sur l'alizarine, mais que le phosphate de soude favorise l'activité de la macération, comme le fait également et à un même degré l'alcali libre.

Le II<sup>e</sup> tableau nous montre que les sels de manganèse activent également la réaction, bien qu'à un moindre degré que les phos-

(1) J. WOLFF, *C. R. T.* CXLVIII, p. 500.

(2) J. WOLFF. Sur la spécificité des oxydases, *C. R. T.* CXLIX.

(3) J. WOLFF, *G. R. Acad. Sc. T.* CXLVIII, p. 946.

## DEUXIÈME SÉRIE

TABLEAU I

NUMÉROS d'ordre.	ALIZARINE	MACÉRAT. de Russu'e	PHOSPH. disod.	NaOH N 10	O. ABS. 24 h
1	0,25 gr. étendu à 29 c.c.	4 c. c.	—	—	Traces.
2	0,25 gr.	4 c. c.	1 c. c.	—	2,5 c. c.
3	0,25 gr.	4 c. c.	3 c. c.	—	7,5 c. c.
4	0,25 gr.	1 c. c.	—	3 c. c.	7,5 c. c.
5	0,25 gr.	0 c. c.	3 c. c.	—	Traces.
6	0,25 gr.	0 c. c.	—	—	Traces

TABLEAU II

N <sup>o</sup> d'ordre.	ALIZARINE	MACÉR. de russule.	PHOSPH. disod.	CITRATE trisod.	ACÉT. de Mn.	O. ABS. 24 h.
	gr.	c. c.	c. c.	c. c.	mgr.	c. c.
1	0,20	Témoin.	—	—	—	Traces.
2	0,20	4	—	—	—	Traces.
3	0,20	1	—	—	0,5	3,7
4	0,20	4	3	—	—	7,0
5	0,20	4	3	—	0,5	4,8
6	0,20	4	3,5	—	0,5	7,0
7	0,20	4	—	3	—	7,4
8	0,20	4	—	3	0,5	5,4

phates et que les citrates. Lorsque, comme au n<sup>o</sup> 5, on veut coupler le phosphate et le manganèse, la puissance du système oxydant est diminuée; cela provient de ce qu'il se précipite du phosphate de manganèse. Si l'on fait intervenir, comme au n<sup>o</sup> 6, un excès de phosphate correspondant à celui que nécessite la formation de phosphate de manganèse, malgré la précipitation de ce dernier, la fixation d'oxygène est la même qu'au n<sup>o</sup> 4, ce qui montre bien que l'action favorisante est due au phosphate

TABLEAU III

N <sup>o</sup> s d'ordre	ALIZARINE	MACÉRATION	ACÉT. MN	PHOSP. DIS.	O ABS. 6 H
1	0.2 gr.	Témoin.	—	—	Traces.
2	0.2 "	1 c. c.	—	—	0.5 c. c.
3	0.2 "	1 c. c.	3 c. c.	—	4.0 c. c.
4	0.2 "	1 c. c.	—	3 c. c.	3.7 c. c.

TABLEAU IV

N <sup>o</sup> s d'ordre.	ORCINE	MACER.	OBSERVATIONS	O ABS.
1	gr.	c. c.	Neutral, vis-à-vis hélianthine.	c. c.
2	0.75	1	Réaction naturelle.	3.20
3	0.75	1	Neutral, vis-à-vis phtaléine.	6.20
4	0.75	1	1 c. c. phosp. disod.	8.50
5	0.75	1	1 c. c. citr. trisod.	11.40
6	0.75	1	1 c. c. acét. Mn.	9.40
7	0.75	1	2 c. c. phosph. dis.	6.50
				12.50

TABLEAU V

N <sup>o</sup> s d'ordre.	HYDROQ.	MACÉRAT.	NaOH N 10	SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N 10	O. ABS.	PRODUIT formé
1	gr.	c. c.	gouttes.	gouttes.	c. c.	
2	1	1	1	—	11.2	
3	1	1	—	3	11.0	
4	1	1	—	3	12.0	Quinhydron.

soluble. Il en est de même pour le citrate, bien qu'ici la différence soit moins grande, en raison, précisément, d'une moindre précipitation de citrate de manganèse.

Le III<sup>e</sup> tableau nous montre que le manganèse, au bout de 6 heures, n'a qu'une action insignifiante si on la compare à celle du phosphate.

A ce sujet, nous signalons une particularité fort intéressante dans nos observations : le phosphate disodique exerce sur la macération de russule une action accélératrice et favorisante, qu'il est curieux d'opposer à l'action également favorisante mais retardatrice de la soude. Les sels de manganèse se comportent sensiblement de même que l'aleali vis-à-vis de l'extrait de russule.

Nous concluons de ces faits que le phénomène d'oxydation, en dehors même du phénomène catalytique dû à l'enzyme, est sous la dépendance, non seulement de l'alcalinité, mais encore du radical électronégatif correspondant.

Nous pouvons observer d'après le VI<sup>e</sup> tableau que, vis-à-vis de l'orcine, les choses se passent plus régulièrement, c'est-à-dire que le phénomène est intensifié en raison de l'alcalinité du milieu, et que les sels favorisants exercent leur action également en raison de la grandeur de leur pouvoir hydrolysant. Le manganèse se montre ici tout à fait inactif.

Dans son action sur l'hydroquinone, par contre, nous pouvons nous rendre compte, d'après le tableau IV<sup>e</sup>, que l'activité de la macération n'est influencée (dans la limite de ces expériences) ni par la soude, ni par l'acide tant qu'il n'y a pas d'acidité libre. Il se passe ici un phénomène analogue à celui que nous avons observé au III<sup>e</sup> tableau de la première série de ces essais, c'est-à-dire que l'acide ajouté, dans l'un et l'autre cas, a pour effet de transformer des sels neutres en sels acides. Ces sels acides sont sans action sur la suite du phénomène, qui se poursuivra normalement tant qu'il restera dans la solution des ions OH en suffisance?

Nous signalerons encore, dans l'action des phosphates, une particularité qui a sa place ici.

Nous avons constaté d'une façon générale que le phosphate disodique a une action favorisante dans toutes les réactions que nous avons observées, notamment en présence de macération

de Russule, vis-à-vis de l'alizarine, la cochenille, l'orcine, etc. Si l'on prend comme substratum d'oxydation le gaïacol, ce sont au contraire les phosphates monosodiques qui sont favorisants, tandis que les phosphates bibasiques retardent la réaction. Il n'est pas douteux que, dans ce cas, le phosphate monosodique joue le rôle de co-enzyme et que cette fonction soit ici attachée à la configuration particulière du monophosphate.

Ajoutons encore que dans les expériences de vitesse, basées sur la décoloration de l'alizarine, les diphosphates activent la réaction, tandis que la soude, comme aussi l'acétate de manganèse, la gênent et la retardent au début.

D'une façon générale, les variations dans la composition du milieu où se passe l'oxydation, comme aussi l'influence de la réaction, semblent être bien plus importantes pour le corps à oxyder que pour la diastase qui, elle, s'accommode de conditions assez diverses.

## V

Les faits que nous venons d'exposer nous amènent à quelques conclusions qui découlent tout naturellement de ce qui précède.

Il résulte tout d'abord de la communauté d'action du ferrocyanure de fer colloïdal et des enzymes oxydants du type laccase que nous sommes fondés à considérer ces diastases, non pas comme des substances albuminoïdes à fonctions physiologiques spéciales, mais comme des composés chimiques ou des associations de combinaisons chimiques définies, relativement simples, à fonctions catalytiques spécifiques et précises, dans lesquels l'élément minéral semble jouer un rôle prépondérant. Le rôle physiologique attribué à ces enzymes se bornerait à l'activation de phénomènes d'un chimisme relativement simple et de réactions déjà commencées. Quant au phénomène d'oxydation pris dans son ensemble, il se passe en deux temps : 1<sup>o</sup> fixation d'oxygène sur un substratum donné par suite de conditions chimiques favorables; c'est ce qu'Engler et Herzog (1) appellent l'autoxydation; 2<sup>o</sup> phase oxydaseque proprement dite, provoquée par l'intervention du catalyseur ayant pour fonction d'accélérer la réaction et de l'orienter dans une direction déterminée. Le

(1) ENGLER et HERZOG, *Zeitsch. f. phys. chem.* T. LXI, p. 327 1909,

catalyseur en l'espèce est l'enzyme ou son équivalent artificiel.

La première partie du phénomène nous apparaît comme une réaction chimico-physique normale, s'effectuant à la faveur d'ions OH provenant de l'hydrolyse de sels à réaction alcaline, présents dans toutes les réactions que nous avons relatées.

La seconde phase est, semble-t-il, d'ordre purement physique; c'est une action catalytique au premier chef. Il ne suffit pas toujours, pour qu'elle s'exerce, qu'elle trouve la réaction commencée, il faut encore, parfois, que certains éléments, comme le manganèse ou des groupements phosphorés, interviennent pour exciter la catalyse ou lui préparer le terrain.

L'intervention de ces éléments secondaires semble être également d'ordre catalytique; ces substances jouent dans ce cas le rôle de co-enzyme.

Le rôle favorisant des sels *peut* donc être double, ils peuvent agir comme générateurs d'ions OH par leur alcalinité et comme co-enzyme s'ils renferment l'élément nécessaire à la mise en œuvre du catalyseur principal, dans les cas où la présence d'un co-enzyme est nécessaire.

Le phénomène d'oxydation peut donc comporter trois facteurs, dont deux, l'élément électronégatif OH et l'enzyme, sont toujours obligatoires; le troisième facteur, qui est le co-enzyme, n'intervient que dans certains cas, mais, dans ces cas-là, il est indispensable (1).

Il résulte de ces considérations que le rôle des ions OH dans les phénomènes oxydatisques est loin d'être aussi important que veut l'admettre Dony-Hénault, qui attribue à ces éléments la presque exclusivité de l'action oxydante; nous voyons, au contraire que leur rôle n'apparaît que dans la première étape d'un phénomène varié où les fonctions catalytiques se compliquent de questions d'électivité.

N. B. Pour ne pas créer de confusion et afin de conserver la terminologie en cours, nous avons continué à nous servir, dans cette étude, des termes synonymes de diastase et enzyme, mais nous rappelons que nous n'entendons désigner sous ces vocables nulle entité physiologique ou chimique, mais uniquement des fonctions catalytiques spéciales que nous ne considérons pas comme forcément liées, pour une fonction déterminée, à une combinaison chimique unique. Nous pensons au contraire que même s'il était prouvé qu'une fonction oxydase donnée pût n'être dévolue qu'à un seul élément, au *ter* par exemple, elle doit en tous cas revêtir autant de formes diverses que peuvent lui en imposer les conditions de milieu où se passent ces réactions.

(1) Ceci ne veut pas dire qu'il faille limiter à trois le nombre des substances dont le concours est nécessaire.

## VI

Au cours de ce travail, nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de rapprocher les phénomènes oxydasiques des réactions peroxydasiques, et même nous les avons parfois confondus dans une même généralisation ; c'est qu'il nous est apparu que ces deux genres de phénomènes ont entre eux tant de rapports communs, qu'il se pourrait bien qu'ils se confondissent dans un même mécanisme et que la distinction que nous établissons entre eux ne tienne qu'à une observation insuffisante d'un ensemble de faits ne mettant en lumière qu'une seule des phases du phénomène.

Notre but n'est point ici, sous prétexte de rechercher une unité de mécanisme qui, peut-être n'existe pas, de soutenir la séduisante théorie de Chodat et Bach (1) suivant laquelle les oxydases ne seraient que des systèmes peroxydase-peroxyde, dans lequel le peroxyde serait produit au fur et à mesure des besoins par l'intermédiaire d'un enzyme : l'oxygénase ; nos vues sont autres. Nous voulons simplement établir des rapprochements suggestifs, qui peuvent valoir comme arguments en faveur de l'hypothèse de Chodat et Bach, mais où nous ne voulons voir que des indications en faveur de l'unité du mécanisme des phénomènes d'oxydation.

Nous rappelons pour mémoire les travaux de Schoenbein (2), de A. Bach (3), de Kastle et Loewenhardt (4), de Engler et Woehler (5), de Engler et Wild (6), d'où il ressort que les phénomènes d'oxydation spontanée se passent à la faveur de peroxydes.

Cette opinion concorde bien avec le fait de l'immense diffusion du peroxyde d'hydrogène dans la nature et la formation de tant de peroxydes variés par simple contact de substances multiples avec l'oxygène de l'air.

Si, jusqu'ici, l'on n'a pas pu démontrer d'une façon certaine la présence de peroxydes dans les actions oxydasiques, cela tient peut-être à l'instabilité de la plupart des peroxydes et aussi à l'insuffisance de nos réactifs.

(1) CHODAT et BACH. *Bull. Herb.*, Boissier, p. 76, 1903.

(2) SCHOENBEIN, Basler Verhandl., 1855, 56 et suiv.

(3) A. BACH. *J.C. R. T.* CXXIV, p. 951, 1897.

(4) KASTLE et LOEWENHARDT. *Ann. chem. Journ. T.* XXVI, p. 539, 1901.

(5) ENGLER et WOEHLER. *Zeitschr. f. anorg. Chem.*, 1902.

(6) ENGLER et WILD. *Ber. T.* XXX, p. 1669, 1897.

Mais notons en passant qu'il est assez curieux de constater que les corps auxquels s'attaquent les oxydases sont aussi ceux sur lesquels réagissent les peroxydases et que même la tyrosine, qu'on avait cru insensible à ce dernier groupe de diastases, s'oxyde instantanément en fournissant le même précipité brun-noirâtre que donne la tyrosinase, lorsqu'on attaque la tyrosine par un système peroxydasique artificiel (1) formé par l'alliance du tannate de fer et de l'eau oxygénée.

L'on sait, en outre, que les alcalis jouent un rôle prépondérant dans la production de l'eau oxygénée dont ils favorisent la formation, notamment en présence de polyphénols (2), mais ces bases ne peuvent engendrer que de très faibles quantités de ce peroxyde qui se décompose au fur et à mesure de sa formation sous l'action de l'alcali qui a favorisé sa production.

Si nous rapprochons ces faits de ceux que nous avons établis dans ce mémoire et si l'on se rappelle que précisément la présence d'une faible alcalinité est un des facteurs essentiels de l'oxydation dite spontanée des polyphénols, si de plus on se souvient que le ferrocyanure de fer colloïdal joue indifféremment vis-à-vis des mêmes corps le rôle de catalyseur oxydasique ou peroxydasique, on admettra qu'il existe de singulières présomptions en faveur de l'hypothèse d'une identité d'action et de mécanisme des phénomènes oxydasiques et peroxydasiques.

Ce travail a été exécuté dans les laboratoires du service des fermentations de l'Institut Pasteur. Nous sommes heureux de l'occasion qui nous est offerte de remercier M. A. Fernbach des encouragements et des excellents conseils qu'il nous a prodigués au cours de cette étude. Nous lui en exprimons ici toute notre reconnaissance.

(1) E. DE STOECKLIN, *C. R.* Décembre 1908.

(2) *Dictionnaire de chimie Wurtz* (voir eau oxygénée).

# Contribution à l'étude de l'Epidémiologie amarile

Origine, Causes, Marche et Caractères de l'épidémie de fièvre  
jaune de la Martinique de 1908.

PAR MM. SIMOND, AUBERT ET NOC

## I

### ORIGINE DE L'ÉPIDÉMIE

*Épidémie de la Trinidad 1907-1908.* — Pendant les années 1907-1908 la fièvre jaune a sévi en divers points des Antilles, notamment à Port-of-Spain (Trinidad). Dès le mois de février 1907 des cas se manifestaient dans cette ville. On y a enregistré un décès en février, trois en mars. L'épidémie a été déclarée officiellement en avril et a duré jusqu'en fin septembre. A ce moment on constate une accalmie jusqu'à la fin de l'année, puis l'épidémie se réveille en janvier 1908 et l'on enregistre six cas et cinq décès du 5 au 20 janvier. Quelques cas se produisent encore en mars.

*Épidémie de la Barbade 1908.* — A la Barbade également, on signale des cas en février et en mars 1908. Pendant la période chaude on n'entend plus parler de cette épidémie, puis à la fin de l'année elle recommence à faire des victimes et continue à sévir en 1909. Trente-neuf cas dont vingt mortels ont été enregistrés officiellement du 15 décembre 1908 au 16 janvier 1909.

*Épidémie de Surinam 1908.* — A Surinam, la fièvre jaune est officiellement déclarée en décembre 1908. Dans le cours de ce mois elle détermine vingt-cinq cas et six décès. Elle continue de sévir en 1909.

L'existence de la fièvre jaune à la Trinidad, au printemps 1908, a fait penser que la maladie avait été apportée de cette île à Fort-de-France par les paquebots de la C<sup>e</sup> Transatlantique. Cette opinion a été exprimée par Chantemesse. On a incriminé notamment le navire *La France* qui a pris à Port-of-Spain le 27 jan-

vier 1908 des marchandises pour la Martinique, mais n'y a embarqué *aucun passager*. Les marchandises ont été débarquées à Fort-de-France le 31 janvier; quant aux passagers de ce navire, bien qu'ils ne vinssent pas de la Trinidad, ils ont purgé une quarantaine au lazaret. Aucun cas ne s'est manifesté parmi eux.

Avant d'admettre cette origine, il faut examiner si la maladie n'existe pas déjà antérieurement dans notre colonie à un état discret où elle n'attirait pas l'attention.

La plupart des médecins du pays, sinon tous, croient que la fièvre jaune est née sur place en dehors de toute importation.

On a beaucoup répété que 12 ans s'étaient écoulés depuis la dernière épidémie, pendant lesquels la Martinique était demeurée indemne de fièvre jaune. Un coup d'œil rétrospectif sur l'histoire pathologique de la colonie montre que cette affirmation est inexacte.

Signalons, sans nous y arrêter, qu'on éprouve beaucoup de peine à déterminer les limites de durée de chacune des épidémies qui ont régné à la Martinique. Cela tient à ce que les documents conservés aux archives ont trait à peu près exclusivement aux malades européens, surtout aux malades militaires qui ont passé par l'hôpital. De ce qui se passe parmi la population créole il n'en est guère question. La durée attribuée à chaque épidémie embrasse d'ordinaire deux ou trois années; tel est le cas pour celles de 1850-1853, de 1855-1857, de 1887-1888. Mais dans les périodes interépidémiques on signale souvent une recrudescence de cas tantôt accompagnés de quelques décès et alors considérés comme fièvre jaune, tantôt évoluant régulièrement vers la guérison et appelés alors fièvre inflammatoire.

*Fièvre jaune à la Martinique de 1895 à 1907.* — L'épidémie qui a précédé celle de 1908 remonte à 1895. Elle a duré plusieurs années et a sévi à Saint-Pierre, à Fort-de-France, à Basse-Pointe et dans d'autres bourgs de la colonie.

Drevon, qui a observé cette épidémie, rapporte que deux décès suspects survinrent les 8 et 9 juin 1895 chez deux matelots du voilier italien *Maria-C.* en rade de Saint-Pierre depuis trois mois et venu d'Europe sans aucune relâche. Ces deux marins présentèrent tous les symptômes du typhus amaril et des lésions caractéristiques à l'autopsie.

Le 9 octobre, un matelot du trois-mâts *Duguay-Trouin* mourait dans les mêmes conditions. Ce cas fut suivi de 5 autres sur le même navire. En même temps, il s'en produisait en ville.

La statistique de cette épidémie de Saint-Pierre comprend 26 cas avec 15 décès de juin à décembre. Mais Drevon a soin de relater que des « *cas abortifs* » très nombreux se manifestèrent en ville durant la même période.

En 1896, après une période d'accalmie de cinq mois en saison fraîche, la maladie a effectué un retour offensif à la fois à Saint-Pierre et à Fort-de-France. Une soixantaine de cas sont enregistrés officiellement de février à décembre. En 1897 on relève près de 40 cas. En 1898 il s'en produit encore un certain nombre. Entre le 8 juin 1895 et le 9 mars 1898 la statistique officielle accuse 118 cas avec 70 décès. Il faut y ajouter deux cas qui se sont produits l'un en juillet en 1898, sur un gendarme à Saint-Pierre, l'autre en septembre sur un soldat à Fort-de-France. Avec 1898 se termine la période épidémique.

Pendant les années 1898 et 1900, il n'est pas question de fièvre jaune dans les statistiques. Toutefois, nous relevons certains diagnostics qui nous paraissent quelque peu suspects.

C'est ainsi que le 24 janvier 1899 on relate le décès du capitaine au long cours L. C., décès attribué à un accès pernicieux algide.

En mai 1900, un maréchal des logis de gendarmerie, R., meurt également d'accès pernicieux.

Ces deux décès se sont produits en dehors de l'hôpital. Les diagnostics n'ont probablement pas été contrôlés. On s'explique mal comment un capitaine au long cours, passant quelques jours en rade, a pu contracter un accès de paludisme pernicieux.

En ce qui touche l'accès pernicieux du maréchal des logis de gendarmerie, il est surprenant de le voir se manifester à une époque de l'année où le paludisme est particulièrement bénin et discret à la Martinique.

Nous relevons encore en septembre 1900 un accès pernicieux, celui du soldat F., dont la feuille de clinique existe aux archives.

De la lecture de cette feuille il résulte que ce malade a succombé à une fièvre continue ayant duré peu de jours et que le cadavre présentait des taches ecchymotiques.

L'année 1901 est marquée par des fièvres suspectes : les méde-

cins civils signalent en juillet des cas nombreux d'embarras gastrique fébrile accompagnés d'ictère. Le 23 juillet meurt à l'hôpital, *d'une fièvre continue*, le matelot douanier L. entré le 18 juillet, avec le diagnostic « paludisme ». Vers le même moment un soldat du fort Desaix est atteint d'une fièvre présentant tous les caractères de la fièvre jaune.

En août, les maladies à l'hôpital affectent un caractère bilieux, le diagnostic paludisme est fréquent (cette saison n'est pourtant pas celle du paludisme). Enfin, le 7 août un disciplinaire meurt au fort Desaix *avec des vomissements noirs et de l'ictère*.

A la suite de ces cas, les troupes sont évacuées à Balata.

Un autre décès de fièvre jaune se produit le 10 octobre. C'est le cas du maréchal des logis B., entré à l'hôpital le 5. Bien que le médecin ait porté le diagnostic « ictère grave », ce cas ne nous paraît point douteux.

On enregistre au mois de décembre des cas nombreux de « fièvre inflammatoire » et « d'embarras gastrique ». De plus, un gendarme de Saint-Pierre éprouve une fièvre bilieuse inflammatoire « présentant tous les caractères du typhus amaril ».

1902. — La situation sanitaire ne se modifie pas en janvier 1902 : on observe de nombreux cas de « fièvre inflammatoire » caractérisés par de la rachialgie des exanthèmes, des urines rares, de l'albuminurie. Parfois, ces cas sont graves. Que manque-t-il donc à ce tableau pour que l'on hésite à diagnostiquer la fièvre jaune ? Ce diagnostic d'ailleurs est au fond de la pensée des médecins civils et militaires. Le chef du service de santé voudrait renvoyer les troupes à Balata.

La fraîcheur de février entraîne la disparition des cas, mais avec le retour de la chaleur, en avril, on constate une recrudescence des cas dits « inflammatoires ». Ces cas sont abondants surtout en mai, octobre, novembre et décembre.

1903. — C'est presque le même tableau pour l'année 1903 : Au mois de janvier un brigadier de gendarmerie meurt d'une fièvre suspecte diagnostiquée « accès algide ». En septembre, octobre et novembre, les « fièvres inflammatoires » atteignent de nombreux militaires. Fait à noter, elles sévissent sur les hommes récemment arrivés.

Aucun des disciplinaires déjà anciens dans la colonie casernée au fort Desaix n'est atteint. La fièvre inflammatoire ne se limite

pas à Fort-de-France, elle frappe un certain nombre d'hommes à Balata.

En novembre, elle détermine une épidémie à bord du croiseur *Troude* qui se trouvait en rade de Fort-de-France. Le commandant présente une atteinte sérieuse.

1904. — Les cas de fièvre inflammatoire étiquetés en général « paludisme » continuent à se manifester à bord du *Troude*. Ce navire part le 5 février pour la Guadeloupe. Un cas de fièvre jaune caractérisée se déclare en route chez un matelot qui, hospitalisé à la Basse-Terre à l'arrivée, meurt le 12 février, au 7<sup>e</sup> jour de la maladie. Un 2<sup>e</sup> cas de fièvre jaune se produit pendant la traversée de retour du croiseur à Fort-de-France. Ce cas, isolé au lazaret à l'arrivée à la Martinique, se termine par la guérison.

Des cas de fièvre inflammatoire sont encore signalés en novembre.

1905-1906. — Les statistiques sont muettes en ce qui concerne l'année 1905. Elles accusent pour l'année 1906 quelques cas de fièvre inflammatoire.

1907. — La première partie de l'année s'écoule sans qu'on note de cas amarils. En mars, cependant, il se produit à l'hôpital deux décès suspects par une maladie qui affecte une forme typhoïde et qui est diagnostiquée « grippe ».

En octobre, un gendarme arrivé dans la colonie depuis deux mois éprouve une fièvre « inflammatoire ». Puis, en novembre, c'est le cas diagnostiqué « fièvre inflammatoire bilieuse » du professeur L., créole de la Guadeloupe, ayant longuement habité la France, d'où il est venu à la Martinique en juin 1907. L'observation est celle d'un cas de fièvre jaune, typique, grave, suivi de guérison.

Au mois de décembre, la fièvre prétendue « inflammatoire » atteint encore deux marins de la défense fixe, dont l'un assez gravement.

A ces cas officiels, il faut ajouter ceux de M<sup>me</sup> B. et de M. S. : le premier, suivi de guérison ; le second, mortel. Les renseignements recueillis par les membres de la mission auprès des personnes qui ont soigné ces malades ne permettent pas de douter qu'il s'agissait de la fièvre jaune caractérisée.

*Épidémie de 1908.* — Il ressort nettement de cet historique que, si l'on excepte les années 1899, 1900 et 1905 pour lesquelles

nous n'avons pas trouvé de documents, la fièvre jaune n'a jamais disparu de la colonie pendant toute la période interépidémique, période qui a duré, non point douze, mais neuf années seulement. Pendant ces neuf années on a enregistré un nombre fort élevé de fièvres dites inflammatoires. D'après des médecins de la localité, il ne se serait pas passé une seule saison chaude sans qu'on en observât.

En dehors des maladies qui ont reçu cette étiquette, il est facile de réunir une douzaine de cas mortels ou non qui ont présenté les caractères indiscutables du typhus amaril.

Nous avons dit que des cas « inflammatoires » étaient constatés en décembre 1907. Pour qu'on pût incriminer une importation étrangère d'avoir été l'origine de la fièvre jaune épidémique de 1908, il faudrait constater d'abord une interruption dans la production de ces manifestations bénignes de la fièvre jaune entre décembre 1907 et juin 1908, époque où a été enregistré le premier cas officiel de fièvre jaune.

Tel n'est pas le cas. On aperçoit au contraire que la série des fièvres « inflammatoires » s'est continuée sans arrêt sensible.

Dès le mois de février 1908, on observe des cas de fièvre inflammatoire disséminés dans la ville. Ceux de M. et M<sup>me</sup> M. sont typiques.

Il se produit également des cas légers parmi la population infantile, à l'orphelinat Saint-Louis en particulier.

Pendant mars et avril, les cas demeurent discrets et en petit nombre. Ils se multiplient avec l'établissement de la période chaude en mai et juin. Alors se produit le cas mortel de la sœur qui attire l'attention des pouvoirs publics et détermine le commandant supérieur des troupes à faire évacuer de suite les troupes européennes sur Balata.

Puisque la maladie n'a pas cessé de se manifester sur le sol martiniquais, il est bien certain qu'on n'est pas fondé à supposer à l'épidémie de 1908 une origine étrangère.

Une objection, cependant, a été faite : tout en affirmant que l'épidémie est née sur place, en dehors de toute importation, par « reviviscence des germes » (pour employer une expression aussi courante qu'impropre), divers médecins refusent d'admettre que les cas de fièvre inflammatoire aient un rôle dans cette reviviscence, qu'ils forment le lien habituel entre les cas de fièvre

jaune grave qu'on observe, soit isolément dans les périodes interépidémiques, soit en grand nombre dans les périodes épidémiques. Or, on l'a vu, nous n'établissons pas de distinction au point de vue de la nature morbide entre les manifestations dites « cas inflammatoires » et celles dites « fièvre jaune ».

Nous reviendrons plus loin sur cette question de la « fièvre inflammatoire », de ses rapports avec la fièvre jaune grave et de son rôle à la Martinique.

## II

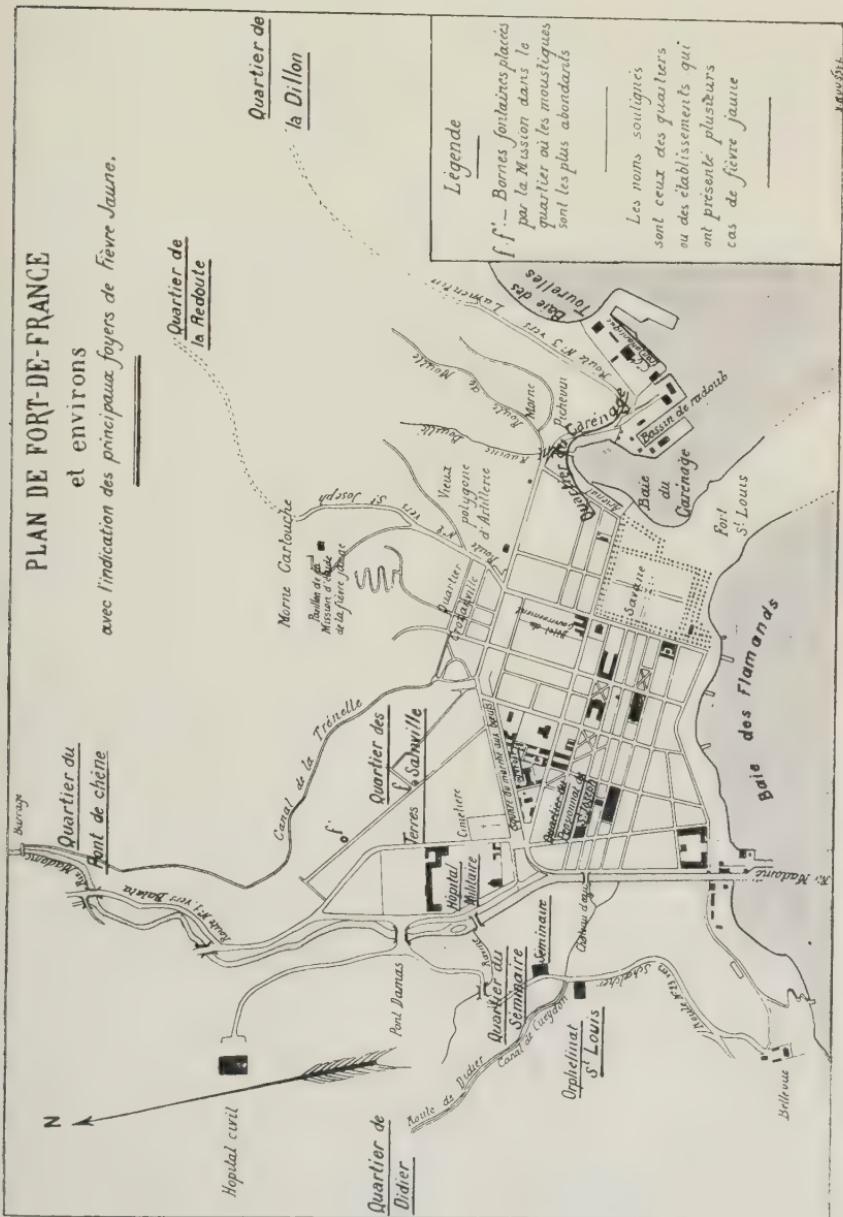
### ÉPIDÉMIE DE FORT-DE-FRANCE

C'est à Fort-de-France que l'épidémie paraît avoir débuté en 1908, sinon en 1907. C'est là aussi qu'on a observé le plus grand nombre de cas. Comme cela s'est produit dans les épidémies antérieures, la fièvre jaune s'est propagée, de ce foyer primitif, à la plupart des bourgs de la colonie, atteignant particulièrement ceux qui ont avec Fort-de-France des relations faciles et quotidiennes. Si nous émettons l'opinion que l'épidémie a débuté par le chef-lieu, c'est que les faits la rendent vraisemblable. Cependant nous devons reconnaître que les preuves manquent pour avoir une certitude à cet égard. Nous savons que la fièvre jaune existait dans la capitale avant 1908, il est parfaitement possible qu'il en fût de même pour d'autres communes. Les mêmes causes qui ont obligé la maladie à revêtir l'allure épidémique à Fort-de-France en 1908 ont pu s'exercer également dans les autres bourgs. Il n'en est pas moins vrai que les choses se sont passées comme si Fort-de-France était le centre d'irradiation.

Pour la clarté de notre exposition nous avons envisagé à part les établissements de Fort-de-France où la maladie a pu être observée avec soin; certains de ces établissements ont constitué des foyers où la maladie semblait régner à l'état d'épidémie indépendante. Les autres cas, nés en des points très divers de la ville, ont été réunis dans une même catégorie.

Enfin, dans la description de cette épidémie de la capitale, nous avons fait entrer tous les cas où la maladie a été contractée à Fort-de-France. Certains de ces cas ont évolué entièrement dans

une autre localité, alors que cette origine n'est pas doutuse pour eux.



## CAS URBAINS

*Couvent de Saint-Joseph de Cluny.* — Dès le mois de février 1908, des cas de fièvre inflammatoire se produisaient dans la ville de Fort-de-France. Il résulte de nos recherches qu'à ce moment se manifestaient, en divers points de la ville et de sa banlieue, notamment dans le quartier où est situé le couvent des sœurs de Saint-Joseph de Cluny, des indispositions ayant l'allure de l'embarras gastrique fébrile qui atteignaient les adultes et surtout les enfants.

Un ménage européen, M. et M<sup>me</sup> M., logés dans ce quartier, furent atteints simultanément d'une maladie à forme plus sévère et présentant les caractères bien nets de la fièvre inflammatoire, telle que la décrivent les auteurs.

L'un et l'autre cas se terminèrent par la guérison.

Pendant les mois de mars et avril, d'autres cas analogues ou moins accentués se manifestaient parmi les habitants du même quartier. Jusque-là, le pensionnat des sœurs de Saint-Joseph de Cluny demeurait indemne. Il est touché à la fin du mois de mai.

N<sup>o</sup> 1. Mai 1908. — Le premier cas dans l'établissement, est celui d'une sœur ayant 4 ans de séjour dans la colonie. Elle manifeste, à la fin du mois de mai, une fièvre inflammatoire très bénigne, qui l'a obligée à s'aliter pendant 4 jours.

N<sup>o</sup> 2. 6 juin. — Le 6 juin un deuxième cas, encore sur une sœur fort ancienne dans la colonie (22 ans de séjour). Celle-ci présente un cas plus sérieux et demeure alitée 10 jours.

N<sup>o</sup> 3. 22 juin. — Enfin, le 22 juin, la sœur A., arrivée depuis 6 mois à la Martinique, est atteinte et meurt avec des hémorragies et des vomissements noirs, le 27 juin, au 5<sup>e</sup> jour de la maladie.

N<sup>o</sup>s 4 à 13. Juin. — Pendant cette même période de juin, 9 élèves du pensionnat, dont une âgée de 5 ans, trois de 9 ans, une de 10 ans, trois de 11 ans, et une de 14 ans, sont atteintes de fièvres continues, de gravité variable. Ces fièvres ont été étiquetées, tantôt fièvre inflammatoire, tantôt embarras gastrique, tantôt fièvre typho-malarienne, tantôt fièvre bilieuse. Les renseignements que nous avons recueillis nous permettent de considérer toutes ces manifestations fébriles tous comme des cas amarils sans gravité.

A la suite du décès de la sœur A. le pensionnat fut licencié, et une partie des sœurs firent à la campagne une villégiature, du 27 février au 12 juillet.

Six jours après qu'elles ont réintégré le couvent, de nouveaux cas se manifestent parmi elles :

N° 13. 18 juillet. — La sœur G., depuis 5 ans dans la colonie, est légèrement atteinte le 18 juillet et demeure 4 jours alitée.

N° 14. 24 juillet. — La sœur E., 4 ans de colonie, est atteinte le 24 juillet. Alitée 3 jours.

N° 15. 24 juillet. — La sœur H., 4 ans de colonie, est atteinte le 24 juillet. Alitée 3 jours.

N° 16. 24 juillet. — La sœur J., 10 ans de colonie, est également atteinte le 24 juillet. Alitée 3 jours.

A propos de ces quatre derniers cas, il est intéressant de remarquer que les Stégomyias qui, en grand nombre, étant donné leur abondance à ce moment, avaient eu l'occasion de piquer la sœur A., durant les trois premiers jours de sa maladie, les 22, 23 et 24 juillet, n'ont possédé le pouvoir de transmettre la maladie qu'après 12 jours au moins, c'est-à-dire à partir du 5 juillet au plus tôt. Les sœurs qui avaient quitté Fort-de-France n'ont donc pu recevoir l'infection par leur intermédiaire avant le départ et c'est probablement la raison pour laquelle elles n'ont présenté aucun cas pendant leur séjour à la campagne.

Par contre, à leur retour, elles ont été exposées dans leur dortoir aux piqûres de nombreux Stégomyias infectés depuis plus de 12 jours.

Il s'est produit immédiatement une augmentation de cas.

Il est bien certain que des moustiques dangereux hantaient le couvent avant l'exode des sœurs à la campagne, mais ils ne s'y trouvaient pas, sans aucun doute, en aussi grande proportion et par suite le danger de transmission était beaucoup moindre.

L'épidémie continue de sévir durement, pendant le mois d'août, sur le personnel du couvent. Elle atteint :

N° 17. 7 août. — La sœur S. A., depuis 26 ans dans la colonie, qui demeure alitée 3 jours.

N° 18. 14 août. — Une pensionnaire de 15 ans qui, après avoir quitté le couvent pour la campagne, y était revenue le 9 août et y avait été contaminée dès son retour.

N° 19. 15 août. — Une jeune domestique créole, qui manifeste une fièvre inflammatoire sérieuse.

N° 20. 5 septembre. — Une sœur créole, qui demeure alitée 2 jours.

N° 21. 4 décembre. — La sœur J., créole également, qui demeure alitée 8 jours.

Cette épidémie du couvent de Saint-Joseph de Cluny a donc duré de mai à décembre 1908. Elle a atteint 10 sœurs, dont 8 Européennes, et 11 élèves. En tout 21 cas.

Il y a eu un seul décès, celui de la sœur européenne A., qui, récemment arrivée, ne pouvait avoir éprouvé comme les autres sœurs une atteinte antérieure immunisante.

Nous avons dit que les élèves avaient été renvoyées à leurs familles à la suite du décès de la sœur A. Parmi ces élèves disséminées dans Fort-de-France et les autres communes de la colonie, 11 cas de fièvre continue ayant les caractères de la fièvre inflammatoire se sont manifestés, savoir: 4 en juillet, 5 en septembre, 1 en octobre et 1 en novembre. Deux de ces cas ont été mis sur le compte de la fièvre typhoïde. Ce diagnostic nous est d'autant plus suspect qu'il s'agit de fillettes de 9 à 10 ans. C'est au total un minimum de 30 cas qu'on doit compter parmi le personnel de ce couvent.

*Cas de l'ouvroir.* — L'ordre des sœurs de Saint-Paul de Chartres possède un établissement à Fort-de-France auquel est annexé un ouvroir où travaillent une centaine de fillettes et jeunes filles. En outre, un certain nombre de sœurs sont détachées, pour des œuvres diverses, soit dans les communes, soit dans l'établissement de Fort-de-France. Quelques-unes habitent la maison que l'ordre possède dans la banlieue, non loin du séminaire.

L'ouvroir est situé sur le boulevard du Collège, dans un quartier de la ville voisin des terres Sainville et éloigné du couvent des sœurs de Saint-Joseph de Cluny.

Parmi les sœurs nous relevons 8 cas dont :

2 au commencement d'août, chez les sœurs employées au séminaire.

1 dans la première quinzaine de septembre, chez une sœur en service dans la commune du Marin.

1 cas dans la deuxième quinzaine de septembre, chez une sœur employée au séminaire.

3 cas dans la première quinzaine d'octobre chez des sœurs européennes domiciliées à l'ouvroir. L'un de ces cas a présenté les caractères d'une fièvre jaune assez grave, les deux autres ont été légers.

1 cas dans la première quinzaine de novembre, sur une sœur âgée, domiciliée au séminaire et qui avait éprouvé, en 1897, une première atteinte de fièvre jaune.

Enfin, le 1<sup>er</sup> novembre, une jeune sœur, arrivée depuis peu de temps à la Martinique, est morte après une maladie de courte durée, à laquelle ou

a appliqué le diagnostic de « fièvre typhoïde ». Nous n'avons pu confirmer ce diagnostic par des renseignements précis, et il nous reste un doute sur son exactitude. Néanmoins, nous n'avons pas tenu compte de ce cas pour notre statistique.

En résumé, parmi les sœurs de Saint-Paul de Chartres, quatre ont contracté la maladie dans le séminaire, une a éprouvé une fièvre jaune caractérisée au Marin; enfin, trois ont contracté la fièvre inflammatoire à l'ouvroir. Nous comptons ces 3 derniers cas seuls dans l'épidémie de cet établissement, les autres seront enregistrés à leur place.

Cette épidémie, qui a débuté en juillet, a atteint la grande majorité des élèves.

Il y a eu, d'après la supérieure, plus de 50 cas dont 12 chez des enfants âgées de moins de 10 ans et le reste parmi les élèves de 10 à 20 ans, qui sont en grande majorité. Ces cas, déjà nombreux en août, se sont manifestés pour la plupart au cours du mois de septembre. Très généralement la maladie débutait d'une façon soudaine par de violents maux de tête, de la courbature et une fièvre de 38° à 40°. La fièvre durait en général 2 à 3 jours, puis la convalescence s'établissait. Certains cas étaient très légers et la fièvre tombait après 24 ou 36 heures. D'autres avaient une allure de fièvre inflammatoire bilieuse grave. La fièvre durait 4 à 5 jours, la convalescence était lente et s'accompagnait d'ictère.

On a noté une assez grande proportion de récidives parmi les enfants qui ont présenté des cas légers, soit un cinquième environ.

En admettant pour les élèves de l'ouvroir le chiffre de 50 cas, chiffre inférieur à la réalité d'après la supérieure de la maison qui a bien voulu nous donner ces renseignements, on voit que cette épidémie a fourni un minimum de 53 cas.

La plupart des atteintes ont été légères, aucun décès ne s'est produit.

*Cas de l'hôpital militaire.* — Situé au nord de la ville, entre le quartier des terres Sainville et la rivière Lavassor, sur un terrain bas, humide et peu ventilé, l'hôpital militaire est admirablement placé pour recevoir la visite des Stégomyias qui pullulent dans son voisinage immédiat, particulièrement dans les terres Sainville et le cimetière. A certaines époques de l'année, les

médecins y ont observé des nuages de *Stégomyias* provenant de ce quartier attenant à l'hôpital.

Cette condition et le fait que le personnel hospitalier comprend une certaine proportion d'Européens, prédestinaient cet établissement à subir le contre-coup de l'épidémie.

Sitôt que des cas se sont manifestés parmi le personnel, l'opinion publique n'a pas manqué de les attribuer à la contagion par les malades amarils en traitement à l'hôpital. La vérité est toute autre : d'une part, la contagion ne pouvait s'exercer du fait des malades en traitement, attendu que ces malades étaient isolés dans une salle parfaitement grillagée, munie d'un tambour d'entrée, et absolument exempte de moustiques. D'autre part, la fièvre jaune régnait sous une forme bénigne aux alentours de l'hôpital, dans les terres Sainville, sur la Levée et sur le boulevard du Collège. Par suite, de tous les alentours arrivaient dans l'hôpital des moustiques infectés. Rien de surprenant, par conséquent, à ce que le personnel ait payé son tribut à la fièvre jaune.

N° 1. 10 juillet. — Caporal infirmier européen, X. Fièvre jaune de moyenne gravité, avec albuminurie et ictere. Ce caporal, à la vérité, ne logeait pas dans l'hôpital, il couchait dans une maisonnette située en face de l'établissement, dont elle était séparée par un chemin. Il n'y a aucune raison de considérer son cas comme étranger à l'hôpital, attendu que certains logements de l'hôpital, celui du concierge par exemple, sont plus éloignés du bâtiment principal que la maisonnette du caporal infirmier.

N° 2. 12 août. — Artilleur européen X., en traitement à l'hôpital. Ce canonnier manifeste une fièvre jaune caractérisée et guérit.

N° 3. 30 août. — M., Européen, concierge, depuis 12 ans dans la colonie, contracte une fièvre jaune grave dont il guérit.

N° 4. 31 août. — E. créole, fille du précédent, âgée de 2 ans, manifeste une atteinte très légère.

N° 5. 31 août. — G., créole, sœur de la précédente, âgée de 4 ans, est atteinte également d'une forme bénigne.

N° 6. 4 septembre. — M<sup>me</sup> M., créole, mère des deux enfants ci-dessus. Atteinte peu sévère.

N° 7. 4 septembre. — J., infirmier européen, depuis 27 mois à la Martinique, fièvre jaune grave. Guérison.

N° 8. 8 septembre. — F. M., petit garçon créole de 6 ans, fils du concierge M., fièvre jaune caractérisée avec albuminurie et ictere.

N° 9. 27 septembre. — Z., caporal infirmier européen, à la Martinique depuis un an. Atteinte peu sévère.

N° 10. 8 octobre. — B., Européen, en traitement à l'hôpital pour myélite,

est atteint d'une fièvre jaune à forme sévère, et meurt après avoir présenté des vomissements noirs, de l'albuminurie et de l'ictère.

N° 11. 12 novembre. — G., canonnier créole, en traitement à l'hôpital. Atteinte bénigne.

Cette épidémie a occasionné 11 cas parmi des personnes domiciliées à l'hôpital militaire. Elle a frappé 6 Européens et 5 créoles; le cas mortel et les 4 cas particulièrement graves nos 1, 2, 3 et 7 ont frappé des Européens. Il ne paraît pas qu'aucun Européen du personnel infirmier logé à l'hôpital ait échappé à la contagion. Aussi n'est-il point hasardeux d'affirmer que, durant cette longue période, l'hôpital a constitué un foyer des plus dangereux où tout individu non immunisé ne pouvait passer la nuit sans être exposé aux piqûres de *Stégo-myias* infectés.

Cette constatation met en relief l'immunité qu'ont présentée M. et M<sup>me</sup> C., domiciliés dans l'hôpital et dont le logement était contigu à celui du concierge. On a vu que ce dernier et toute sa famille ont été atteints. M. et M<sup>me</sup> C. avaient éprouvé, environ deux ans auparavant, la fièvre inflammatoire à la Guyane. C'est là un exemple à retenir de l'immunité conférée par la fièvre inflammatoire vis-à-vis de la fièvre jaune.

Avant que l'épidémie fût terminée, un sergent infirmier européen et sa femme sont arrivés de France et ont dû loger dans l'hôpital. Leur chambre a été soigneusement protégée, dès leur arrivée, contre les moustiques au moyen de tulle à moustiquaire. Nous estimons qu'ils doivent à cette précaution d'avoir évité la fièvre jaune.

*Cas de la gendarmerie.* — Ainsi qu'il est de règle dans toutes les épidémies amariles de la Martinique, le corps des gendarmes a payé son tribut à l'épidémie 1908.

A Fort-de-France, la gendarmerie est située à l'intérieur de la ville.

Cinq gendarmes ont été atteints dans ce casernement, dont quatre en 1908 et un en 1909.

N° 1. Juillet 1908. — Un gendarme récemment arrivé de France. Fièvre jaune bénigne.

N° 2. 9 août. Un brigadier ayant 2 ans de séjour. Fièvre jaune caractérisée, suivie de guérison.

N° 3 et 4. 11 août. — Deux gendarmes sont atteints en même temps. L'un et l'autre manifestent une fièvre jaune peu sévère.

A partir de ce moment, les gendarmes sont évacués sur les hauteurs de l'île.

Ils ne reviennent à Fort-de-France qu'en février 1909. Peu de jours après avoir réintégré leur casernement, un nouveau cas se produit :

N° 5. 26 février 1909. — Maréchal des logis de gendarmerie P., 9 ans de séjour dans la colonie. Descendu de Colson le 23 février. Manifeste les premiers symptômes dans la nuit du 26 au 27. Atteinte peu grave.

*Cas du quartier du Carénage.* — Dans ce quartier nous comprenons l'arsenal et ses dépendances, les habitations de la rue Bouillé, le bassin de radoub, l'enclos des transatlantiques et enfin les habitations indigènes qui avoisinent le bassin de radoub et l'établissement de la Compagnie Transatlantique, le long de la route du Lamantin et de la route des Religieuses. De très nombreux cas se sont manifestés parmi les habitants de ce quartier durant toute l'année 1908, mais la bénignité de ces cas indigènes a empêché d'y prêter beaucoup d'attention.

Les renseignements que nous avons pu recueillir sur cette catégorie de cas manquent de précision, comme tous ceux obtenus de la population de couleur. Nous savons que les maladies bilieuses présentant des symptômes de fièvre inflammatoire ou d'embarras gastrique fébrile ont été particulièrement fréquents, rien de plus. Par suite, nous nous bornons à signaler cette fréquence sans tenir compte de ces cas légers dans notre statistique.

Les seuls cas que nous retenons sont ceux sur lesquels nous avons pu nous documenter d'une manière complète. Ils se sont manifestés à l'arsenal, au bassin de radoub, dans l'enclos des Transatlantiques, et dans les habitations voisines de l'arsenal. Dans le même quartier était logé un groupe de 17 Syriens arrivés de Bordeaux à Fort-de-France le 10 octobre au plus fort de l'épidémie.

Ce groupe a été très vite atteint; dès les premiers cas, on a évacué les bien portants dans les hauteurs, ce qui a enrayé l'épidémie parmi eux.

N° 1. 9 août. — M<sup>me</sup> M., 42 ans, Européenne domiciliée à l'arsenal, six

mois de séjour, a quitté Fort-de-France le 7 août, pour monter à Balata. Elle manifeste une fièvre jaune peu grave et guérit.

N° 2. 11 août. — M<sup>me</sup> M., 14 ans, 6 mois de séjour, est atteinte dans les mêmes conditions que sa mère, à Balata, 4 jours après avoir quitté Fort-de-France. Fièvre jaune moyenne. Guérison.

Ces deux cas sont indubitablement contractés à Fort-de-France.

Par suite de l'évacuation sur les hauteurs, en août, de tous les Européens faisant partie du personnel de la défense fixe logé dans les bâtiments de la Marine, il n'y a plus eu de cas à l'arsenal.

N° 3. Septembre. — M. B., créole de couleur, demeurant au bassin du radoub. Atteinte sévère.

N° 4. 16 octobre. — M., Syrien, 17 ans. Fièvre jaune. Mort.

N° 5. 16 octobre. — Femme A., Syrienne, 20 ans, fièvre jaune grave. Guérison.

N° 6. 19 octobre. — Femme S., Syrienne, 20 ans, fièvre jaune. Guérison.

N° 7. 20 octobre. — A., Syrien, 20 ans. Fièvre jaune bénigne. Guérison.

N° 8. 25 décembre. — Jeune fille créole, âgée de 15 ans, logée dans le bâtiment principal des Transatlantiques. Fièvre inflammatoire légère.

Cette dernière atteinte n'a pas présenté de caractère très marqué, comme la plupart de celles que nous avons observées chez de jeunes créoles. Les renseignements qui nous ont été fournis ne nous permettent cependant pas de douter de la nature amarile de ce cas léger.

N° 9. 17 janvier 1909. — B., jeune fille européenne âgée de 22 ans; un an de séjour. Fièvre jaune mortelle. Cette jeune fille couchait dans la même chambre que la jeune créole ci-dessus (cas n° 8), chambre où pullulaient les *Stégomyias fasciata*.

Elle usait d'une moustiquaire qui fermait insuffisamment, de telle sorte que les moustiques s'y introduisaient avec facilité, ainsi que nous l'avons constaté. Dans ces conditions, il ne paraît pas douteux que la transmission a été opérée par les *Stégomyias* ayant piqué la malade créole vers le 25 ou le 26 décembre. Entre ce cas et le second, il s'est écoulé exactement le temps nécessaire pour permettre à ces moustiques d'acquérir le pouvoir infectant.

On a prétendu que la contagion avait été gagnée à Saint-Joseph où la fille B. avait passé la nuit du 15 au 16 janvier dans une chambre ayant abrité quelques mois auparavant un cas de fièvre jaune. Cette hypothèse n'aurait rien d'inadmissible, si l'intervalle écoulé entre le séjour à Saint-Joseph et le début de la maladie n'était inférieur à la durée minimale connue de l'incubation :

Il s'est écoulé 39 heures au maximum entre le moment où la

filie B. est entrée dans la chambre incriminée, à Saint-Joseph et le moment où elle a manifesté la fièvre jaune. Or, nous n'avons aucun exemple d'une durée d'incubation aussi courte après la piqûre du sujet par le Stégomyia.

Il est donc parfaitement légitime de rapporter ce cas à des piqûres de moustiques infectés sur la jeune créole, compagne de chambre de la fille B.

Nº 10. 24 janvier 1909. — L., officier mécanicien de la Compagnie Transatlantique, arrivé à Fort-de-France le 28 décembre, logé rue Bouillé, en face de l'arsenal. Fièvre jaune sévère. Guérison.

Nº 11.— 26 janvier 1909. — R., officier mécanicien de la Compagnie Transatlantique, arrivé à la Martinique le 22 janvier. Fièvre jaune légère. Guérison. Pendant les 4 nuits qui ont précédé l'atteinte, ce mécanicien a couché tantôt dans le quartier du carénage, tantôt dans une rue peu éloignée, la rue Dupont-de-l'Eure. Il est difficile de préciser l'endroit où il a subi les piqûres des moustiques infectés.

Le quartier du carénage renfermait des gîtes à Stégomyias aussi nombreux que féconds, en particulier dans les habitations voisines de l'enclos des Transatlantiques, dans cet enclos même, grâce à l'existence de chalands remplis d'eau douce, dans les dépendances du bassin de radoub, dans l'arsenal et dans les habitations de la rue Bouillé. Il n'est donc pas surprenant que les cas indigènes y aient été particulièrement nombreux pendant tout le cours de l'année et que, sauf deux exceptions à notre connaissance, tous les Européens qui l'ont habité en 1908 aient éprouvé la maladie. Nous manquons de documents précis relatifs à la plupart des cas indigènes qui nous ont été signalés ; en conséquence, nous ne tenons compte, pour la statistique, que des 11 cas qui précèdent et sur lesquels nous avons des renseignements détaillés. Deux de ces cas ont atteint des créoles et neuf, dont deux mortels, ont frappé des Européens et des Orientaux.

*Cas disséminés en ville.* — Nous réunissons dans cette catégorie des cas qui se sont manifestés en des points quelconques de la ville, sur la nature et la gravité desquels nous avons pu être renseignés exactement, mais dont la filiation nous échappe, au moins pour la plupart.

De l'ensemble des renseignements que nous avons recueillis auprès des instituteurs et institutrices, sur 1,700 enfants des deux sexes qui fréquentent les écoles, environ 200 ont éprouvé, à

partir du mois d'août, des atteintes de fièvre d'une durée de 1 à 4 jours. La plupart de ces manifestations fébriles ont été légères quelques-unes cependant ont affecté une forme bilieuse sévère. L'état sanitaire a été mauvais parmi les enfants durant toute l'année, mais c'est principalement en octobre et novembre que ces fièvres ont été observées en grand nombre.

Il ne serait pas besoin d'autres preuves que les observations faites dans les pensionnats de Saint-Joseph de Cluny, de l'ouvroir, de l'orphelinat Saint-Louis, concernant les caractères des maladies infantiles qui s'y sont manifestées, pour que l'on dût mettre sur le compte de la fièvre jaune la majorité des atteintes fébriles présentées par les enfants des écoles publiques.

Le nombre de ces cas infantiles témoigne de la généralisation de l'infection amarile dans Fort-de-France. Il n'y a donc point lieu de s'étonner que des cas de fièvre jaune caractérisée, légère ou grave, aient pu prendre naissance en n'importe quel point de la ville. Partout, depuis février jusqu'à la fin de l'année, les *Sté-gomyias fasciata* infectés n'ont cessé de pulluler.

Nous énumérons ici chronologiquement les cas qui ont été observés à terre, en dehors des groupes mentionnés plus haut :

Nº 1. Février 1908. — M., Européen, atteinte légère. Guérison.

Nº 2. Février. — M<sup>me</sup> M., Européenne. Atteinte légère. Guérison.

Nº 3. Mai. — X., soldat européen en congé libérable. Atteinte de gravité moyenne. Guérison.

Nº 4. Juin. — X., matelot de commerce, Européen. Atteinte peu grave. Guérison.

Nº 5. M<sup>me</sup> R., Européenne. Atteinte de moyenne gravité. Guérison.

Nº 6. 28 juillet. — R., Européen, 22 ans, 9 mois de séjour. Se rend de Fort-de-France à Saint-Joseph, le 28 juillet, tombe malade le même jour. Fièvre jaune caractérisée. Mort.

Ce cas, ayant été sûrement contracté à Fort-de-France, doit être compté dans l'épidémie de cette ville.

Nº 7. 6 août. — C., négociant européen, 29 ans, ayant quelques mois de séjour à la Martinique. Fièvre jaune caractérisée, de gravité moyenne. Guérison.

Nº 8. 11 août. — S., Européen, fièvre jaune caractérisée, légère. Guérison.

Nº 9. 17 août. — B., Européen, sous-chef artificier, a manifesté la maladie le lendemain de son arrivée à Balata. Cas contracté à Fort-de-France où il avait passé quelques jours pour le service. Atteinte bénigne. Guérison.

Nº 10. 19 août. — O., officier des bateaux de la Compagnie Transatlantique, Européen, en service à terre. Fièvre jaune. Guérison.

Nº 11. 21 août. — X., enfant de 4 ans, créole blanc habitant le quartier du Séminaire. Fièvre jaune caractérisée. Mort.

N° 12. 28 août. — N., nègre en traitement à l'hospice civil, originaire du Gros-Morne. Fièvre jaune. Guérison.

N° 13. 1<sup>er</sup> septembre. — Ch., créole blanc, âgé de 17 ans. Cas léger; guérison.

N° 14. 5 septembre. — D., Européen, mécanicien du *Guyana*, habitant en ville, à terre depuis le 16 août. Fièvre jaune. Mort.

N° 15. 10 septembre. — P. B., créole anglais de la Barbade. Fièvre jaune grave; guérison.

N° 16. 11 septembre. — P., Européen, âgé de 22 ans, préposé des douanes, 26 mois de séjour. Fièvre jaune grave. Guérison.

N° 17. 11 septembre. — C., créole de la Guadeloupe, 34 ans, employé de douane. Cas sévère. Guérison.

N° 18. 8 octobre. — G., créole blanc, âgé de 18 ans, ayant habité la France de 1902 à 1907. Ce jeune homme s'était installé à Absalon pour fuir l'épidémie. Il commit l'imprudence de descendre le 4 octobre à Fort-de-France et d'y coucher deux nuits. De retour à Absalon le 7, il tombe malade le lendemain. Fièvre jaune de gravité moyenne. Guérison.

N° 19. 13 octobre. — E., enfant créole domicilié au quartier Sainville. Fièvre jaune grave. Guérison.

N° 20. 12 novembre. — K., Syrien âgé de 23 ans, depuis un an à la Martinique. Fièvre jaune caractérisée, guérison.

N° 21. 17 novembre. — M., chauffeur mulâtre, a contracté la maladie en ville, et en a manifesté les symptômes le 17, à bord du *Saint-Domingue*, le jour même où il embarquait sur ce navire. Fièvre jaune caractérisée. Mort.

N° 22. 1<sup>er</sup> décembre. — C., créole de 18 ans, mulâtre claire, domiciliée au Pont-de-Chêne. Fièvre jaune. Mort. (Nous avons pu voir le cadavre, et obtenir de la famille des renseignements qui corroboraient l'examen.)

N° 23. 10 décembre. — M<sup>me</sup> S., Européenne. Fièvre jaune. Mort.

N° 24. 14 décembre. — M<sup>me</sup> S., Européenne. Atteinte peu grave. Guérison.

Ces deux personnes ont contracté la maladie peu de jours après leur retour des hauteurs où elles s'étaient retirées pendant plusieurs mois, espérant éviter la fièvre jaune.

N° 25. 25 décembre. — Femme créole âgée de 45 ans. Cas léger. Guérison.

N° 26. Décembre. — A. B., Européen, 17 ans, trois ans de séjour. Fièvre jaune caractérisée de médiocre sévérité. Guérison. (Ce cas a été contracté à Fort-de-France, où ce jeune homme, habitant le Lorrain, était venu passer quatre jours; la maladie a évolué au Lorrain, le lendemain de son retour.)

N° 27. Décembre. — D. C., Européen, 35 ans, plusieurs années de séjour. Atteinte sévère, guérison. (Comme le précédent, ce cas a été contracté à Fort-de-France, où D. C. avait fait un séjour de 24 heures. La maladie a évolué, trois jours après, à l'usine de Vivé, où il s'était rendu.)

Cette catégorie comprend donc un total de 27 cas, dont 17 Européens avec 4 décès et 10 créoles, avec 2 décès. En ce qui concerne les cas créoles, il est de toute évidence que les observa-

tions enregistrées ici ne représentent qu'une infime proportion des cas graves ou légers qui se sont manifestés parmi la population urbaine.

Cette population n'appelle que très rarement le médecin et n'envoie jamais ses malades dans les hôpitaux. Quant aux cas européens, tous ont été connus et figurent sans exception dans notre énumération.

On a lieu d'être surpris du petit nombre de ces cas européens et, surtout, de n'y pas voir figurer une forte proportion de militaires et de fonctionnaires. La raison en est l'évacuation des troupes sur Balata et Colson, le 28 juin, au lendemain du décès de la sœur A. L'évacuation des fonctionnaires civils sur les hauteurs a suivi d'assez près celle des troupes. En même temps, la totalité (à quelques rares exceptions près) des colons européens qui, récemment arrivés dans la colonie, ne se jugeaient pas à l'abri de la fièvre jaune, ont imité l'exemple donné par les fonctionnaires et les ont suivis dans les hauteurs de l'île.

Après cette dispersion, à partir du milieu d'août il n'est plus demeuré à Fort-de-France, en dehors des Européens immunisés par une atteinte antérieure ou ayant plus de dix ans de séjour dans la colonie, qu'un nombre infime de sujets européens paraissant susceptibles d'être touchés par l'épidémie. Sur ce nombre, la plupart ont été atteints.

Il est donc permis d'affirmer que si l'exode de la population européenne militaire et civile n'avait pas été prescrit au début de l'épidémie, le nombre des victimes eût été démesurément augmenté.

Nous examinerons plus loin les cas qui se sont manifestés hors de Fort-de-France parmi cette population européenne.

*Cas observés à bord des navires ayant séjourné en rade de Fort-de-France.* — A défaut d'Européens domiciliés à terre, l'épidémie a rencontré, pour lui servir d'aliment, un contingent assez nombreux de marins parmi les équipages des navires qui fréquentent la rade, des voiliers plus spécialement qui séjournent longtemps dans le port de Fort-de-France.

Sept navires ont présenté des cas :

*Cas du « Chasseloup-Laubat ».* — A bord de ce navire de guerre, qui avait séjourné longtemps sur rade, des cas suspects se sont manifestés dans le courant de juillet. Il quitta la rade le 26 juillet.

A quelques jours de là, il se produisit à bord un cas mortel et 3 ou 4 cas non mortels de fièvre jaune. Faute de renseignements précis sur ces derniers nous comptons le cas mortel seul dans notre statistique.

*Cas du « Marie-Galante ».* — Le *Marie-Galante* appartient à la Compagnie Transatlantique. Il a séjourné longtemps en rade de Fort-de-France à diverses reprises.

Un certain nombre de cas se sont produits parmi son personnel.

Nous avons eu des renseignements sur 3 seulement de ces cas :

19 août. — L., Capitaine du bateau, 32 ans, Européen, depuis 6 mois à la Martinique. Fièvre jaune. Mort.

15, 18 novembre. — Deux matelots européens ont manifesté la maladie pendant la traversée de Fort-de-France à Cayenne. Le navire avait quitté la Martinique le 13. Ces deux cas ont guéri.

Il est probable que le navire renfermait des *Stégomyias* infectés, mais on peut supposer aussi que la maladie a été contractée à terre ayant le départ, les matelots ayant de fréquentes permissions de nuit.

*Cas du « Saint-Domingue ».* — Un seul cas s'est produit à bord de ce vapeur.

19 août. — N. Commissaire du bateau. Européen. Fièvre jaune grave. Guérison.

Il est probable que ce cas a été contracté pendant la nuit à terre.

*Cas du « Marin ».* — Ce voilier est demeuré 2 mois sur rade, il a présenté un seul cas qui, selon toute probabilité, a été contracté à terre pendant la nuit.

24 août. — F., matelot européen. Fièvre jaune caractérisée. Guérison.

*Cas du « Galion ».* — Ce voilier était sur rade depuis un mois quand un cas s'est manifesté :

25 septembre. — M., matelot créole mulâtre de la Guadeloupe. Fièvre jaune caractérisée, bénigne. Guérison.

Très probablement, ce cas a été contracté à terre pendant la nuit.

*Cas du « Sainte-Marthe ».* — Le *Sainte-Marthe*, voilier arrivé du Maroni le 17 octobre sans aucun cas suspect à bord, a dû passer au bassin de radoub du 21 au 26 octobre. Il possédait

un équipage de 11 hommes, dont 10 Européens et 1 Guyanais. Il a présenté 5 cas :

26 octobre. — N., matelot. Fièvre jaune grave. Guérison.  
1<sup>er</sup> novembre. — B., mousse, 15 ans. Fièvre jaune. Mort.  
10 novembre. — R., pilote, 19 ans. Fièvre jaune. Mort.  
11 novembre. — L., matelot. Fièvre jaune. Guérison.  
11 novembre. — V., matelot, 27 ans. Fièvre jaune, Guérison.

Les 5 cas ont été fournis par les Européens. Il est probable que ce navire a été infecté pendant son séjour au bassin de radoub, et qu'une partie des cas, sinon tous, ont été contractés à bord.

*Cas du « Saint-Pierre ».* — Arrivé directement du Havre le 27 septembre, ce navire avait comme équipage 15 Européens et 2 noirs. Il est demeuré mouillé en rade à 500 mètres de terre environ. Six cas, dont 2 mortels, se sont manifestés parmi les 15 Européens :

8 novembre. — B., capitaine, fièvre jaune. Guérison.  
11 novembre. — F., novice. Fièvre jaune sévère. Guérison.  
11 novembre. — H., novice, 17 ans. Fièvre jaune. Mort.  
11 novembre. — C., maître. Fièvre jaune. Guérison.  
14 novembre. — D., matelot. Fièvre jaune. Guérison.  
14 novembre. — E., pilote, 20 ans. Fièvre jaune. Mort.

Nous avons des raisons de penser que tous ces cas ont été contractés en passant la nuit à terre.

Au total, le nombre des cas qui se sont manifestés sur les navires s'élève à 18, dont un chez un créole qui a guéri, et 17 chez des Européens avec 6 décès.

Nous avons dit que la plupart des cas paraissent avoir été contractés à terre, grâce à la facilité qu'ont les matelots d'obtenir des permissions pour coucher en ville. L'une des raisons, en outre de celles fondées sur nos renseignements, qui nous fait accepter cette manière de voir, c'est qu'à partir du moment (fin novembre), où la détermination a été prise de ne laisser débarquer ni officiers, ni matelots des équipages, il ne s'est plus produit un seul cas parmi eux.

#### CAS DE LA BANLIEUE DE FORT-DE-FRANCE

On doit rattacher à l'épidémie urbaine les cas développés dans les quartiers adjacents à la ville, quartier du Séminaire, quar-

tier de Didier, quartier de la Redoute, quartier de la « Dillon ».

La plupart de ces quartiers de banlieue sont constitués par des habitations échelonnées le long des routes; certains se prolongent jusqu'à 3 ou 4 kilomètres de la ville.

*Quartier du Séminaire. Orphelinat Saint-Louis.* — Au commencement de l'année 1908, le supérieur du séminaire de Fort-de-France installait l'orphelinat Saint-Louis, comprenant 15 enfants, dans l'ancienne demeure de Behanzin, au voisinage du séminaire.

Dans ce quartier réputé salubre et exempt de paludisme, les enfants ne tardèrent pas à présenter des accès de fièvre bilieuse. Durant les mois de février, mars et avril, les 15 enfants sans exception furent atteints.

La maladie durait 3 à 8 jours, avec des symptômes semblables chez tous : fièvre, céphalalgie, rachialgie, vomissements bilieux. Lorsque chacun des enfants eut éprouvé cette maladie, l'état sanitaire redevint excellent.

Néanmoins, ils furent envoyés au mois d'août dans une propriété située à 350 mètres d'altitude pour y faire un séjour de deux mois. A leur retour, en septembre, le nombre des orphelins recueillis s'étant beaucoup accru, la villa Behanzin ne suffisait plus, il fallut loger l'orphelinat dans un immeuble plus spacieux en pleine ville.

Une nouvelle épidémie de fièvre inflammatoire se manifesta presque aussitôt. Tous les enfants nouvellement admis furent atteints et il y eut des récidives parmi ceux qui avaient déjà manifesté un accès en février. La maladie avait la même physiognomie qu'au printemps : la fièvre se déclarait avec brusquerie, et s'accompagnait de céphalalgie et de courbature générale. Le thermomètre montait dans les premières heures à 39° ou 40°. La fièvre persistait pendant 2 ou 3 jours, subissait une chute lente et continue pour revenir à la normale; c'était alors la convalescence, plus ou moins rapide suivant le cas. Ni la quinine, ni les purgatifs n'étaient capables de modifier la marche de la maladie.

Au mois d'octobre, le frère européen G., chargé de la direction des enfants, et qui comptait 10 ans de séjour à la Guadeloupe et à la Martinique, fut atteint de la même maladie mais avec une forme plus sévère. La fièvre tomba à la fin du 3<sup>e</sup> jour, mais la convalescence fut longue. Au total, l'orphelinat a présenté

21 cas, dont 20 sur des enfants créoles et 1 sur le frère directeur, sans occasionner aucun décès.

*Séminaire.* — Divers cas se manifestèrent dans le séminaire situé sur la route de Scholeher :

N° 1. Mai. — Le premier cas fut celui du supérieur de l'établissement, au mois de mai : fièvre intense survenue brusquement, courbature, rachialgie, vomissements bilieux. La fièvre subit une chute vers le 4<sup>e</sup> jour, puis reprit moins intense jusqu'au 8<sup>e</sup> jour. Teinte ictérique.

Convalescence d'environ 15 jours.

Au mois de juillet, le supérieur présenta une rechute légère, avec les mêmes symptômes bilieux.

N° 2. Mai. — Le cas suivant du père B., arrivé dans la colonie depuis 4 mois seulement, présenta les symptômes identiques, avec une sévérité peut-être un peu plus marquée.

N°s 3, 4, 5, 6. Juillet. — Vers le même moment, 4 cas sans gravité se manifestèrent parmi les élèves domiciliés au séminaire ou à proximité.

Un peu plus tard, vers la fin de juillet, et dans le cours du mois d'août, de nombreux cas se produisaient chez d'autres élèves qui habitaient avec leur famille en différents points de la ville. L'évolution de la maladie était toujours la même : début brusque, température élevée (jusqu'à 40°8), congestion de la face, courbature, rachialgie, fièvre d'une durée de 3 jours, à laquelle succède la convalescence. En aucun cas, la quinine ne modifie la marche de la maladie.

N° 7. 4 août. — Un père, qui avait quitté le séminaire le 3 août pour se rendre au Morne-Rouge, éprouva une fièvre inflammatoire en y arrivant. Sa fièvre dura trois jours, puis la convalescence s'établit. Il n'est pas discutable que la maladie avait été contractée au séminaire, avant le départ.

N° 8. 5 août. — Sœur V., domiciliée à la lingerie du séminaire, cinq ans de colonie. Fièvre jaune avec vomissements bilieux et ictère. Guérison.

N° 9. 6 août. — Sœur U., également domiciliée à la lingerie du séminaire, cinq ans de colonie. Fièvre jaune de même sévérité que la précédente. Convalescence longue et difficile. Guérison.

N° 10. 7 août. — Le 7 août, ce fut le tour du frère L., déjà ancien dans la colonie, mais ayant fait un long séjour en France, d'où il était revenu depuis 3 ans. Celui-ci fut atteint d'une fièvre jaune à marche rapide. Il mourut le 4<sup>e</sup> jour, avec des vomissements noirs abondants.

N° 11. 10 août. — A la même période, un père très âgé, depuis 33 ans à la Martinique, vint du Morne-Rouge, où il était en service, à Fort-de-France et fut logé au séminaire, le 10 août. Cinq jours plus tard, il présenta une

atteinte inflammatoire avec fièvre violente pendant trois jours, suivie d'une convalescence pénible.

N° 12. Août. — A., créole noir, domestique au séminaire, 18 ans. Atteinte de gravité moyenne. Guérison.

N° 13. Août. — X., créole noir, domestique au séminaire, 21 ans. Atteinte de gravité moyenne. Guérison.

N° 14. Août. — D., fille créole noire, domestique au séminaire, 22 ans. Atteinte légère. Guérison.

N° 15. 30 septembre. — Sœur X., 5 ans de Martinique, logée comme les précédents dans le bâtiment de la lingerie du séminaire. Fièvre jaune assez sévère, dont elle eut peine à se rétablir. Guérison.

N° 16. 6 novembre. — Frère X., ayant 5 ans de colonie. L'atteinte présenta les caractères d'une fièvre jaune bénigne avec convalescence rapide.

N° 17. 10 novembre. — Le dernier cas, parmi le personnel du séminaire, fut celui de la sœur Y., qui, avec les trois autres sœurs de Saint-Paul de Chartres mentionnées plus haut, était chargée de la lingerie de l'établissement. Cette sœur, âgée et déjà ancienne dans la colonie, avait éprouvé une première fois là fièvre jaune, en 1897. Depuis cette époque, elle avait fait un séjour en France, puis était revenue à la Martinique. Elle présenta du 10 au 20 novembre une fièvre jaune caractérisée.

Ce cas diagnostiqué par deux médecins est un exemple bien net de récidive de fièvre jaune.

L'épidémie du séminaire, comme celle de l'orphelinat, est intéressante à plus d'un titre. L'établissement est situé à proximité mais hors de la ville, qu'il domine à 30 mètres d'altitude environ, dans un endroit bien ventilé et exempt de paludisme. La ventilation n'empêche pas, ainsi que nous l'avons constaté, les Sté-gomyias d'abonder dans ce quartier privé d'eau potable courante, et dont chaque maison est pourvue abondamment de jarres et de tonneaux pour emmagasiner l'eau de pluie.

Cette épidémie a fourni 17 cas. Parmi les 10 Européens atteints, plusieurs l'ont été assez sévèrement et un décès s'est produit, celui d'un frère qui avait plusieurs années de colonie. Parmi les cas créoles, quelques-uns ont eu des allures sévères, mais la plupart ont affecté la forme inflammatoire moyenne. Ces cas, qui ont été très bien observés par le supérieur de l'établissement, ont présenté une remarquable similitude dans leur évolution, quoiqu'avec des degrés un peu différents de sévérité. Il est à noter qu'ils ont atteint non seulement une majorité de créoles métis, mais aussi des noirs sans occasionner un seul décès parmi eux.

*Quartier Didier.* — Ce quartier comprend les cases et villas

nombreuses placées le long de la route qui conduit au plateau Didier, situé à une altitude d'une centaine de mètres.

Nombre de personnes, dès les premiers cas connus de l'épidémie, ont cru se mettre à l'abri en allant habiter ce quartier. L'événement a prouvé que cet abri était illusoire. Le long de cette route, il s'est produit un phénomène que nous rencontrons sur toutes les voies qui relient Fort-de-France aux autres communes de la colonie. Les habitations, cases de cultivateurs ou villas de plaisance, très rapprochées les unes des autres, surtout au voisinage du chef-lieu, s'écartent davantage à mesure qu'on s'éloigne, il est rare toutefois de parcourir des espaces de 300 ou 400 mètres sans en rencontrer.

Faute de sources, elles sont approvisionnées par l'eau de pluie recueillie dans des jarres et des tonneaux disposés sous les gouttières en nombre considérable. Grâce à ce système, un véritable élevage de *Stégomyias* est constitué pour chaque maison.

Si un cas amaril se produit dans une de ces habitations, par exemple sur un membre de la famille ayant passé une nuit dans le foyer épidémique à Fort-de-France, ce cas va infester une quantité innombrable de *Stégomyias*. Bien que cette espèce soit sédentaire et inféodée à l'habitation où sa larve a été élevée, il est commun que la brise transporte des individus à quelques centaines de mètres. Il suffit donc qu'un cas humain se manifeste à la saison où les moustiques sont abondants, pour qu'en quelques semaines, les habitations sur la même route soient contaminées d'une façon très générale.

La plupart du temps cette contamination se fait de proche en proche; l'épidémie chemine ainsi de Fort-de-France vers les bourgs voisins.

Les cas constatés et diagnostiqués avec certitude parmi les créoles et les Européens domiciliés dans la région de Didier sont au nombre de 8 :

N° 1. 14 août. — M., Européen, depuis 8 à 9 ans dans la colonie. Fièvre jaune légère. Guérison.

N° 2. 1<sup>er</sup> septembre. — B., domestique du précédent, créole de couleur. Atteinte légère. Guérison.

N° 3. 2 septembre. — Fille de B. (cas ci-dessus), âgée de 7 ans, créole. Atteinte légère. Guérison.

N° 4. 10 septembre. — V., enfant de deux ans, créole blanc. Atteinte légère. Guérison.

N<sup>o</sup> 5. 26 septembre. — E., frère du précédent, créole blanc, âgé de 13 ans. Atteinte légère. Guérison.

N<sup>o</sup> 6. 26 septembre. — I., fille du concierge de l'hôpital militaire, âgée de 7 ans. Atteinte légère. Guérison. Cette fillette avait été envoyée par son père au plateau Didier, avec l'espoir de lui épargner la maladie qui avait atteint tous les autres membres de la famille.

N<sup>o</sup> 7. 29 septembre. — J., créole blanche, sœur de V., et R. (cas du 10 et du 26 septembre), 14 ans. Atteinte légère. Guérison.

N<sup>o</sup> 8. 27 février 1909. — V., Européen, 37 ans, depuis 11 mois à la Martinique. Fièvre jaune grave avec vomissements noirs et ictere. Guérison.

Parmi ces 8 cas de Didier, dont aucun ne s'est terminé par la mort, figurent 6 créoles et 2 Européens. D'autres cas créoles se seraient manifestés dans le même quartier.

*Cas de la Redoute.* — Le quartier de la Redoute comprend les habitations situées aux abords de la route de Saint-Joseph entre le premier et le cinquième kilomètre. En outre des cases de cultivateurs, on y rencontre de nombreuses et coquettes villas, particulièrement au sommet du morne de la Redoute, où l'on jouit d'une ventilation fort appréciable pendant les chaleurs.

Toutes ces habitations sont dépourvues de sources d'eau potable. Elles s'approvisionnent par suite en eau de pluie recueillie dans des citernes et surtout dans des tonneaux, réceptacles constants de larves de Stégomyias. Les habitants sont unanimes à affirmer que ces moustiques ont pullulé en 1908 avec une extraordinaire abondance.

De même que pour les habitations de la route de Didier, il est extrêmement probable que la fièvre jaune a cheminé de case en case en s'éloignant du chef-lieu, dans la direction de la Redoute. Il a pu se produire en même temps des cas chez des individus habitant le quartier qui avaient passé la nuit en ville. Quoi qu'il en soit, les cas ont été nombreux parmi les créoles. Les écoles fréquentées par une centaine d'enfants des deux sexes ont enregistré 27 cas de fièvre plus ou moins légère, qui se sont manifestés en avril, octobre, novembre et décembre. En octobre et novembre, 8 de ces cas ont affecté une allure bilieuse inflammatoire.

En outre de ces 8 cas indigènes, il s'est manifesté un cas chez un Européen.

7 septembre. — X., Européen âgé de 28 ans, arrivé depuis 10 mois à la Martinique où il était employé dans une maison de commerce. Au début de l'épidémie, il s'était réfugié au Gros-Morne. En août, désireux de se rapprocher de Fort-de-France, il vient s'installer à la Redoute : il y tombe malade le

7 septembre de fièvre jaune caractérisée et meurt le 12, au 5<sup>e</sup> jour de maladie.

Ce jeune homme était descendu le 28 août à Fort-de-France et remonté le même jour dans sa villa de la Redoute. Il n'y a aucune corrélation à établir entre cette promenade à Fort-de-France dans la journée du 28 août et l'atteinte amarile à laquelle il a succombé.

Non seulement il n'a pas couché à Fort-de-France, mais aussi l'intervalle de 10 jours entre ce déplacement et la maladie dépasse la durée ordinaire de l'incubation. Il est certain d'ailleurs que les habitations de la Redoute étaient infestées de *Stégomyias* dangereux.

Nous retenons donc pour le quartier de la Redoute un total de 9 cas certains, dont un mortel sur un Européen et 8 non mortels chez des enfants indigènes. Ces cas ont été accompagnés de beaucoup d'autres, parmi lesquels nous en avons enregistré seulement 5 comme probables.

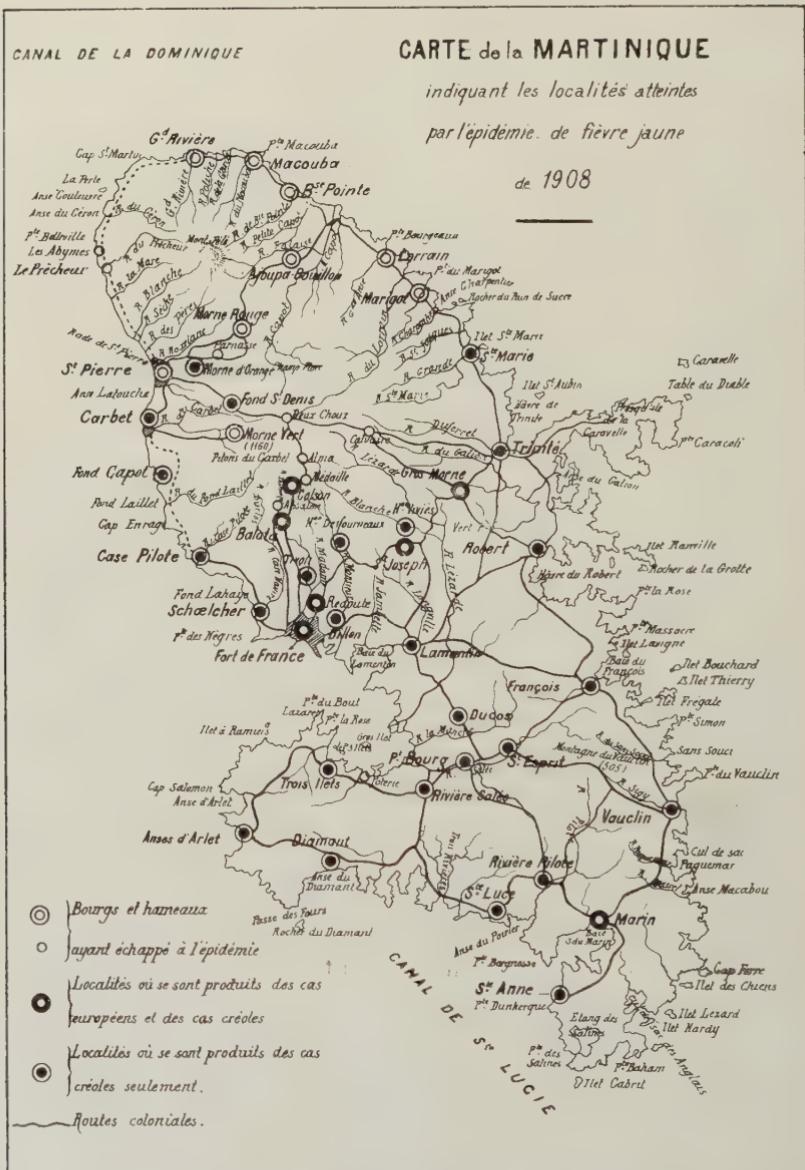
*Cas de la « Dillon ».* — La « Dillon » est une ancienne et vaste propriété sucrière située sur la route du Lamantin à 2 kilomètres environ de Fort-de-France. La population comprend deux familles créoles blanches et une centaine de travailleurs. Indiens de Pondichéry et créoles de couleur. Pendant l'année 1908, d'octobre à décembre en particulier, de nombreux cas de fièvre suspecte se sont manifestés parmi les Indiens et les gens de couleur. Un décès s'est produit, celui d'un Indien. Les renseignements qui nous ont été fournis, en particulier par la femme de cet Indien, nous permettent de rapporter son cas à la fièvre jaune.

Dans les familles blanches, des cas se sont également manifestés chez les enfants. Parmi ceux-ci, un jeune garçon qui venait de passer 4 ans en France, a éprouvé une atteinte ayant les caractères de la fièvre jaune bénigne, dite fièvre inflammatoire, à la Martinique.

N° 1. 1<sup>er</sup> décembre 1908. — X., Indien, 35 ans environ. Atteinte mortelle. Décès survenu le 6 décembre.

N° 2. 22 décembre. — X., jeune garçon créole de 16 ans, récemment arrivé de France. Atteinte bénigne. Guérison.

Les nombreuses manifestations fébriles éprouvées au cours de la même période par des enfants et des adultes sont en grande majorité de même nature, nous en avons inscrit 5 seulement, parmi les cas créoles probables.



## III

ÉPIDÉMIE DANS LES LOCALITÉS ÉLOIGNÉES DE  
FORT-DE-FRANCE

*Cas de Balata et Colson.* — A 9 kilomètres de Fort-de-France, sur un plateau en fer à cheval élevé d'environ 430 mètres au-dessus du niveau de la mer, sont édifiés les bâtiments qui constituent le camp militaire de Balata. Ce point a été choisi en raison de son altitude, de sa température plus fraîche, de sa large ventilation, pour servir de sanatorium à nos troupes d'infanterie coloniale et leur fournir un abri pendant les périodes d'épidémie amarile qui se succèdent à quelques années d'intervalle dans la région basse,

L'artillerie possède également un camp, comme celui de Colson, situé à 4 kilomètres plus loin, à une altitude de près de 600 mètres.

En dépit de leur altitude, ces camps ne sont pas complètement à l'abri de la fièvre jaune, ils réunissent en effet des conditions de température et d'humidité qui conviennent au *Stégomyia fasciata* pendant 8 à 10 mois de l'année.

Aussi, à chaque épidémie, y a-t-on enregistré des cas, mais en nombre généralement très restreint, en dépit de l'importance de l'agglomération des individus sensibles.

La route qui conduit de Fort-de-France à Balata et Colson et se continue vers Saint-Pierre, présente les mêmes conditions que celle de Saint-Joseph, de Didier, du Lamantin, c'est-à-dire qu'elle est bordée de très nombreuses habitations, cases de cultivateurs ou villas de plaisance très peu éloignées les unes des autres et pourvues, sans exception, de récipients pour la conservation de l'eau de pluie, dans lesquels grouillent les larves de *Stégomyias*.

La mission a constaté au mois de novembre que les cas légers de fièvre jaune étaient nombreux parmi la population indigène de ces habitations. Il est pour nous certain que, depuis le mois d'août, la maladie a régné épidémiquement dans ces cases indigènes. De celles qui avoisinent le camp, les *Stégomyias* infectés ont pu passer avec la plus grande facilité dans les bâtiments militaires.

Il nous apparaît que deux ou trois des cas qui se sont pro-

duits à l'intérieur du camp sont dus à cette cause. Les autres cas observés ont été contractés dans les cases indigènes, soit à proximité, soit à quelques kilomètres du camp, par des militaires qui allaient clandestinement y passer la nuit.

Enfin, un certain nombre de cas qui ont évolué dans le camp avaient été contractés à Fort-de-France. En ce qui concerne les cas de Colson, deux paraissent avoir été contractés dans le camp et deux à l'extérieur.

Nous mentionnons ci-dessous les cas qui ont évolué dans la région de Balata et Colson, toutefois nous ne comptons pas comme appartenant à cette épidémie locale les trois cas qui ont été contractés à Fort-de-France.

9 août. — M<sup>me</sup> M., Européenne, 42 ans. Fièvre jaune caractérisée, de sévérité moyenne. Guérison. (Cas contracté à Fort-de-France.)

11 août. — M<sup>me</sup> M. Européenne, 14 ans. Atteinte légère. Guérison. (Cas contracté à Fort-de-France.)

17 août. — B., sous-chef artificier 28 ans. 10 mois de séjour. Atteinte médiocrement sévère. Guérison. (Cas contracté à Fort-de-France, où ce militaire venait de passer quelques jours pour raison de service.)

№ 1. 20 août. — D., matelot européen, 10 mois de séjour. Fièvre jaune mortelle. Décédé le 23 août. (Cas contracté à Balata probablement hors du camp, dans les cases indigènes voisines.)

№ 2. 5 septembre. — B., soldat infirmier européen. Atteinte légère. (Cas contracté à Balata, probablement hors du camp, dans les cases d'isolement ou dans les cases voisines.)

№ 3. 12 septembre. — V., infirmier créole. Atteinte légère. (Cas contracté à Balata, très probablement dans la case d'isolement où avaient été soignés les précédents malades et où il couchait.)

№ 4. 3 septembre. — G., matelot créole de couleur. Atteinte de gravité moyenne.

(Cas contracté à Balata très probablement dans les cases indigènes des environs du camp, pendant la nuit.)

№ 5. 27 septembre. — B., soldat infirmier créole. Atteinte légère. (Cas contracté à Balata, soit dans la case d'isolement où il était en service, soit dans les cases qu'il fréquentait en dehors du camp.)

№ 6. 2 octobre. — M<sup>me</sup> C., Européenne, 29 ans, 10 mois de séjour. Fièvre jaune mortelle. Décédée le 7 octobre. (Cas contracté à Balata dans le logement occupé par le ménage C., non loin de l'entrée du camp.)

№ 7. 8 octobre. — S., Européen, employé civil, 38 ans, 4 ans de séjour. Fièvre jaune caractérisée peu grave. Guérison. (Cas contracté vraisemblablement dans la maison de M<sup>me</sup> C., où il prenait pension et passait ses soirées.)

№ 8. 10 octobre. — F., 29 ans, soldat créole noir. Atteinte sans gravité. (Cas contracté, selon toute probabilité, à Fort-de-France, où, en raison de son origine indigène, il lui était permis de descendre souvent et de passer

la nuit. Faute de renseignements certains ce cas compte parmi ceux de Balata.)

N° 9. 12 octobre. — A., jeune fille créole de couleur, domiciliée avec sa mère dans une case, près de la route, au 7<sup>e</sup> kilom. 1/2, à 2 kilomètres du camp. Fièvre jaune mortelle. Décès le 19 octobre. Aucun médecin n'a vu la malade. Les renseignements donnés par les personnes qui l'ont soignée ne laissent aucun doute sur la nature de la maladie. Les hémorragies et les vomissements noirs se sont manifestés pendant les derniers jours. (Cas contracté dans la case où habitait la jeune fille.)

N° 10. 13 octobre. — C., sous-officier européen, 34 ans, 26 mois de séjour. Fièvre jaune peu grave. Guérison. (Cas contracté vraisemblablement à quelque distance du camp, dans une case indigène où ce militaire passait habituellement la nuit.)

N° 11. 16 octobre. — T., fourrier de la marine, Européen, 37 ans, 11 mois de séjour. Atteinte sévère. Guérison. (Cas contracté vraisemblablement à Colson. Ce matelot y étant venu de Balata depuis huit jours, on pourrait admettre que c'est à Balata qu'il a été piqué, 8 à 9 jours auparavant par les moustiques infectieux. La rareté d'une aussi longue durée d'incubation nous fait écarter cette hypothèse.)

N° 12. 21 octobre. — L., matelot européen, 22 ans, un an de séjour. Atteinte légère.

(Cas contracté à Colson, très probablement, hors du camp, dans une case indigène.)

N° 13. 22 octobre. — C., artilleur créole noir. Atteinte peu sévère. (Cas contracté selon toute probabilité à Fort-de-France où ce militaire avait couché quatre jours auparavant. A défaut de certitude, nous le comprenons parmi les cas de Balata.)

N° 14. 27 octobre. — G. T., enfant européen, fils du fourrier atteint le 16 octobre, 4 ans 1/2. Atteinte sévère avec albuminurie et ictere. Guérison. (Cas contracté à Colson.)

N° 15. 29 octobre. — R., soldat créole noir. Atteinte peu sévère. (Cas contracté soit à Balata, soit plus probablement à Fort-de-France où il avait passé récemment une ou plusieurs nuits. Compté parmi les cas de Balata.)

N° 16. 12 novembre. — L., caporal européen. 1 an de séjour, atteinte peu grave. (Cas contracté à Balata à l'extérieur du camp, dans une case indigène, où ce militaire passait ordinairement la nuit.)

N° 17. 25 novembre. — B., matelot européen, 22 ans, 2 ans de séjour. Fièvre jaune légère. (Cas contracté soit à Colson, soit dans les cases indigènes de la région de Balata où ce matelot passait parfois la nuit.)

N° 18. 17 décembre. — B., caporal européen. Fièvre jaune grave. Guérison. (Cas contracté à Balata, soit à l'intérieur du camp, soit dans une habitation située à quatre kilomètres, où ce militaire avait passé quelques soirées dans la semaine précédente.)

On voit par cette énumération que 21 cas ont évolué, dans cette région de Balata et Colson entre 350 et 600 mètres d'alti-

tude. Il faut en distraire 3 qui ont été sûrement contractés à Fort-de-France. Restent 18 cas, dont 11 Européens, avec 2 décès, et 7 créoles avec 1 décès.

Plusieurs points méritent de retenir l'attention dans cette petite épidémie :

Tout d'abord, il résulte d'une enquête minutieuse que nous avons faite avec la collaboration du lieutenant-colonel Roulet, commandant supérieur des troupes, que la plupart des militaires qui ont éprouvé la maladie se sont contaminés hors du camp, soit à Fort-de-France, soit surtout dans les habitations indigènes, éparques le long de la route, à peu de distance des camps.

Les militaires atteints appartenaient à des catégories spéciales : ce sont d'une part des matelots et des gradés européens qui fréquentaient assidûment la nuit certaines cases hors du camp, d'autre part des infirmiers européens qui avaient fréquemment du service de nuit dans une case d'isolement située hors du camp et qui non seulement étaient exposés là aux piqûres de *Stégomyias* infectés, mais en outre pouvaient être piqués dans les cases indigènes qu'ils avaient toutes facilités de fréquenter la nuit. Enfin, ce sont des créoles, infirmiers, artilleurs, fantassins, qui, considérés comme immunisés, étaient employés pour les services extérieurs ou les corvées au chef-lieu, et qui avaient plus d'occasions que leurs camarades de coucher hors du camp. 7 Européens et 6 créoles se trouvent dans ces conditions et on peut avec une certitude presque complète, affirmer qu'ils ont été contaminés hors des camps.

Deux cas, les n°s 6 et 7, ont été contractés à l'intérieur du camp de Balata, dans une maison proche des habitations indigènes de la route et très écartée des casernements de troupes.

Deux autres cas, les n°s 11 et 14, paraissent avoir été contractés à l'intérieur du camp de Colson.

Il y a eu très peu de *Stégomyias* infectés dans l'intérieur des camps. Si le fait est assez explicable pour Colson, où les moustiques se multiplient moins qu'à Balata, il peut surprendre pour Balata où le climat leur est assez favorable et où l'agglomération comprenait 300 personnes dont 140 Européens.

Cette exemption presque complète du camp de Balata tient d'une part à l'intensité de la ventilation sur l'arête où s'élèvent les casernements, d'autre part à l'organisation du service de des-

truction des Stégomyias par le colonel Roulet, dès l'installation des troupes. Ce service n'a cessé de fonctionner efficacement.

Il était intéressant de mettre en lumière cette immunité relative du camp de Balata qui contraste si fort avec la dissémination du virus dans les habitations créoles tout le long de la route, au-dessous et en dessus du camp. Tandis que les Stégomyias étaient systématiquement détruits dans le camp depuis l'arrivée des Européens, ils pullulaient comme nous l'avons constaté dans ces habitations créoles, et la fièvre jaune s'y multipliait avec eux.

Les renseignements qui nous ont été fournis par la direction de l'École de Balata sont à cet égard très concluants. D'une part, les moustiques ont été plus nombreux que les années précédentes, d'autre part les manifestations fébriles bilieuses continues ont été très communes. Parmi les enfants fréquentant l'école, entre septembre et décembre, 49 ont été atteints, dont 6 gravement.

A part le cas mortel (n° 9) d'une fille de couleur et un petit nombre de cas graves, la plupart des atteintes dont nous avons eu connaissance parmi la population, étaient légères.

Nous avons admis leur nature amarile, non seulement en constatant leur similitude avec la fièvre jaune bénigne, mais aussi en établissant par l'examen microscopique qu'il ne s'agissait point de paludisme. La fréquence des cas de fièvre jaune parmi le petit nombre de militaires européens ou de couleur qui ont fréquenté pendant la nuit les habitations créoles, et l'absence presque absolue de cas parmi les hommes qui couchaient régulièrement dans le camp, sont encore une preuve de l'intensité de l'infection parmi la population créole de la région.

En résumé, l'épidémie de Balata comprend 48 cas sur lesquels nous avons des renseignements complets et un nombre indéterminé de cas indigènes (supérieurs à 50), dont nous enregistrons les mieux caractérisés au nombre de 12 parmi les cas probables.

Des 11 cas européens, 5 ont été graves avec 2 décès et 6 légers ou moyens.

Des 7 cas créoles certains, 1 a été mortel et 6 légers ou moyens.

*Cas de Tivoli.* — A 5 ou 6 kilomètres de Fort-de-France, on laisse à droite, en montant à Balata, un pittoresque vallon fertile et peuplé qui porte le nom de Tivoli.

La fièvre jaune a essaimé parmi les habitations dispersées dans ce vallon et sur les collines avoisinantes, de même que parmi celles de la route de Balata. Là encore, on a constaté une pullulation inusitée de moustiques. L'instituteur nous a signalé 35 cas de fièvre continue bilieuse, dont les caractères sont nettement amarils, parmi les enfants de la région. Il se serait produit quelques cas graves parmi les adultes.

De même qu'à Balata, il est à remarquer qu'à l'époque où sévissaient ces fièvres (octobre et novembre principalement), le paludisme était très rare. C'est un fait qui a été constaté par la mission.

*Cas de Saint-Joseph.* — La commune de Saint-Joseph, fort étendue, comprend un village situé à 14 kilomètres de Fort-de-France, divers hameaux et de nombreuses habitations isolées dans la campagne ou situées en bordure de la route qui conduit à la Redoute et à Fort-de-France.

Nous avons déjà exposé, à propos des cas de la Redoute, les conditions de ces habitations au point de vue des moustiques et comment l'infection se transmettait de l'une à l'autre.

Saint-Joseph doit à ces conditions d'avoir présenté de nombreux cas. Fait remarquable, ces cas ont été plus communs dans les hameaux et les habitations dispersés le long des routes que dans le village même.

Cela tient, croyons-nous, à ce que le village possédant des fontaines d'eau courante, les réservoirs à *Stégomyias* y sont moins nombreux que dans les habitations isolées où l'on use exclusivement de l'eau de pluie recueillie dans les jarres et tonneaux.

L'état sanitaire parmi la population infantile de la commune au cours de l'année 1908, a présenté une gravité inaccoutumée. Cette morbidité paraît en rapport étroit avec l'épidémie.

Dans notre statistique, nous avons fait entrer comme certains seulement, les cas observés par nous et ceux sur lesquels nous avons eu des renseignements précis par le médecin, le curé et le maire.

Le premier cas observé à Saint-Joseph ayant été contracté à Fort-de-France figure dans l'épidémie du chef-lieu, nous ne le mentionnons ici que pour mémoire, en tête de l'énumération des cas de cette commune.

28 juillet 1908. — R. F., Européen, 23 ans, 9 mois de séjour. Fièvre jaune mortelle. Décès le 4 août. (Cas contracté à Fort-de-France.)

N° 1. 15 septembre 1908. B., gendarme de la brigade de Saint-Joseph, Européen, un an de séjour. Fièvre jaune grave. Guérison. (Dès le premier jour, ce gendarme a été évacué sur l'hôpital militaire de Fort-de-France où il a été traité.)

N° 2. Octobre. — F. P., jeune fille créole, 19 ans. Fièvre jaune. Mort. Cette jeune fille habitait un hameau dit « Quartier Gondeau ».

N° 3. Octobre. — P. I., créole, domiciliée au quartier de Balata, au-dessus du Morne-des-Olivès. Atteinte légère. Guérison.

N° 4. Novembre. — J. C. N., créole, 56 ans, domicilié au Morne-des-Olivès. Fièvre jaune caractérisée. Guérison.

N° 5. Novembre. — E. N., créole âgé de 20 ans, fils du précédent, domicilié au Morne-des-Olivès. Fièvre jaune. Mort.

N° 6. Novembre. — J. N., créole âgé de 18 ans, frère du précédent, domicilié au Morne-des-Olivès. Fièvre jaune. Mort.

N° 7. Novembre. — D. R., enfant créole, âgé de 6 ans. Atteinte légère. Guérison. (Cas contracté à l'habitation Defourneau.)

N° 8. Novembre. — D. R., enfant créole âgé de 8 ans, frère du précédent. Atteinte sévère. Guérison. (Cas contracté à l'habitation Defourneau.)

N° 9. Novembre. — D. R., enfant créole, âgé de 10 ans, frère des précédents. Atteinte sévère, Guérison. (Cas contracté à l'habitation Defourneau.)

N° 10. Novembre. — U. G., créole 16 ans. Atteinte légère. Guérison. (Cas contracté à l'habitation Viviés, au pied du Morne-des-Olivès.)

N° 11. Novembre. — A. G., créole, 17 ans. Atteinte sévère. Guérison. (Cas contracté à l'habitation Viviés.)

N° 12. Novembre. — J. C., créole, 20 ans. Atteinte sévère. Guérison. (Cas contracté à l'habitation Viviés.)

N° 13. 1<sup>er</sup> décembre. — V., créole de couleur, 54 ans. Fièvre jaune mortelle. Décédé le 1<sup>er</sup> décembre. (Cas contracté à l'habitation Viviés.)

N° 14. 6 décembre. — A., femme créole de couleur, 40 ans. Atteinte sévère. Guérison. (Cas contracté dans une habitation voisine de la route, au 9<sup>e</sup> kilomètre, où cette femme était domiciliée.)

N° 15. 9 décembre. — D., Européen, 30 ans, un an de séjour. Atteinte de gravité moyenne. Guérison. (Cas contracté dans une habitation voisine de la route, au 9<sup>e</sup> kilomètre, dans laquelle il était en villégiature.)

Pour les cas mentionnés ci-dessus, le diagnostic n'est pas douzeux. On pourrait accuser le cas de R. F. (contracté à Fort-de-France), qui a évolué dans une maison du village le 28 juillet, d'avoir été la source des autres cas. C'est une hypothèse admissible, mais elle n'exclut nullement la progression de l'épidémie par le mécanisme exposé plus haut, et qui paraît être très général, à savoir le transport spontané des Stégomyias infectés d'une maison à une autre, le long des routes de la colonie. Quel que soit le procédé d'irradiation, il est certain que l'infection a

été généralisée dans toute l'étendue de cette commune et a eu le maximum d'effet là où les *Stégomyias* étaient particulièrement abondants.

Des 15 cas certains que nous enregistrons, 2 seulement ont frappé des Européens qui ont guéri, et 13 ont atteint des créoles parmi lesquels ils ont causé 4 décès. Cette sévérité de la maladie parmi les créoles est à retenir. On doit considérer toutefois que ces 4 décès constituent la mortalité totale, par rapport non seulement aux 13 cas cités mais aussi à tous les cas légers, dépassant une centaine, dont nous ne pouvons tenir compte, faute de documents complets, et dont nous avons inscrit seulement 30 parmi les cas probables.

*Cas du Gros-Morne.* — Le bourg du Gros-Morne, à l'intersection des routes du Robert, de Saint-Joseph et de la Trinité, est bâti sur une colline à une altitude de 200 mètres. Bien ventilé et pourvu d'eau potable courante, il est moins hospitalier aux moustiques que la plupart des autres localités. Néanmoins, en 1908, les *Stégomyias* s'y sont multipliés en assez grand nombre.

La santé publique en 1908 ne paraît pas avoir été pire chez les créoles que les autres années, et parmi 726 enfants inscrits dans les écoles, nous ne relevons que 30 cas de fièvre plus ou moins bénigne. Il n'a pas été signalé de cas amarils sévères parmi la population créole adulte.

En dépit de cette situation générale satisfaisante, une petite épidémie de fièvre jaune bénigne a sévi parmi les quelques Européens en villégiature dans le bourg. Il semble que la maladie ait été apportée de Fort-de-France dans les premiers jours d'août par un Européen nommé B..., qui s'est alité 2 ou 3 jours après son arrivée et a éprouvé une fièvre jaune typique.

Dans la maison où B... a été malade, et dans les maisons avoisinantes, des cas suspects se sont manifestés par la suite. Enfin, 4 Européens ont présenté des atteintes légères. Les cinq cas suivants ne nous laissent aucun doute :

Nº 1. 10 août 1908. — B., Européen. Fièvre jaune caractérisée, peu sévère. Guérison. (Cas contracté très probablement à Fort-de-France.)

Nº 2. Octobre. — B., Européen, 30 ans. Atteinte bénigne. Guérison.

Nº 3. Octobre. — Mme B., Européenne, femme du précédent. Atteinte peu sévère. Guérison.

Nº 4. Novembre. — L., Européen, 36 ans. Atteinte peu sévère. Guérison.

N° 5. Novembre. — M<sup>me</sup> L., Européenne, femme du précédent. Atteinte peu sévère. Guérison.

Les renseignements sur le premier cas ont été fournis par le médecin de la localité. Pour les autres, nous avons été renseignés directement par les intéressés. Les cas ont été très semblables. Ils ont été caractérisés par les douleurs typiques du début, les vomissements, la marche de la température et l'ictère qui a marqué la convalescence. Ce sont des cas types de la forme amarile, dite à la Martinique « fièvre inflammatoire ».

Nous avons inscrit dans la catégorie des cas probables 7 cas indigènes infantiles qui nous ont été signalés.

*Cas du Robert.* — Comme le Lamantin et le François, le bourg du Robert est une localité avoisinée par des marais et éprouvée par le paludisme. En 1908, les cas de fièvre y ont été nombreux de septembre à décembre; il en a été relevé 156 parmi les enfants des écoles. Nous n'avons pas de documents nous permettant de faire la part du paludisme et celle de la fièvre jaune; il est certain qu'une assez grande proportion de ces cas ont présenté les caractères de cette dernière maladie et qu'un décès très suspect a eu lieu, celui d'un garçon créole de 15 ans. D'autre part, le médecin de la localité nous a signalé une trentaine de cas de fièvre jaune bénigne diagnostiquée « fièvre inflammatoire », que nous classons parmi les cas probables, et un cas grave, traité par le docteur G... Ce cas est le suivant :

27 novembre 1908. — N., créole de couleur, âgé de 25 ans, domicilié et employé à l'usine sucrière du Robert. Fièvre jaune très sévère, avec hémorragies, ictère, vomissements noirs. Guérison.

*Cas du Lamantin.* — La commune du Lamantin, riche et très peuplée, distante de Fort-de-France de 14 kilomètres, est reliée au chef-lieu par la route coloniale et par un service quotidien de bateaux. Ces deux voies ont pu être également utilisées pour le transport du virus amaril de Fort-de-France dans ce bourg.

Dès le mois de juillet, la situation sanitaire est devenue mauvaise et les cas de fièvre se sont multipliés parmi la population infantile surtout.

Sur 480 élèves des deux sexes qui fréquentent les écoles, 385 cas de fièvre légère ou grave ont été notés. Il est vrai de dire

que le bourg, situé près d'une plaine marécageuse, est fort éprouvé par le paludisme; toutefois, à l'époque où ces fièvres bilieuses et inflammatoires ont été le plus fréquentes, d'octobre à décembre 1908, les cas de paludisme étaient rares. C'est un fait que nous avons constaté en novembre et décembre. En janvier seulement, les cas de paludisme ont commencé à se manifester en proportion notable.

En résumé, dans le cours de l'année 1908, il y a eu un grand nombre de cas de fièvres inflammatoires et quelques décès suspects, en particulier, celui du jeune T..., âgé de 13 ans. 96 de ces cas figurent dans la statistique des cas probables.

Nous retenons comme cas certains deux cas seulement observés par nous :

N° 1. 21 novembre 1908. — C., fillette créole de couleur, âgée de 7 ans. Atteinte sévère. Guérison.

N° 2. 22 novembre 1908. — L., fillette créole de couleur, âgée de 12 ans. Atteinte sévère, avec vomissements noirs. Guérison.

Il est à noter que ces deux cas se sont produits, presque simultanément dans des maisons placées à deux extrémités du bourg, et dont les habitants ne se fréquentaient pas. A la même période, des cas légers se sont manifestés dans le bourg.

*Cas du François.* — Entre tous les bourgs du sud de l'île, celui du François est le plus éprouvé par le paludisme, grâce au voisinage de marécages d'eau saumâtre. Les fièvres paludéennes peuvent y être observées à tous les mois de l'année, elles y sont surtout fréquentes en janvier, février, juillet, août et décembre, d'après les renseignements qui nous ont été fournis.

En 1908, en dehors de ces mois classiques du paludisme, on a observé une morbidité infantile notable d'août à décembre. Le dernier trimestre de l'année a été particulièrement mauvais. Sur un total de 643 enfants qui fréquentent les écoles, 426 ont manifesté des atteintes de fièvre dans le courant de l'année.

Près de la moitié de ces cas ont eu une durée de plus de 4 jours, un certain nombre ont présenté une allure inflammatoire et se sont accompagnés d'ictère conjonctival pendant la convalescence. On peut estimer à plus d'une centaine le nombre de ces cas qui n'avaient rien à voir avec le paludisme et se rattachaient à l'épidémie amarile régnante dans la colonie.

Il est à noter que le François est très insuffisamment pourvu d'eau potable courante et que la population use presque exclusivement de l'eau de pluie.

*Cas du Saint-Esprit.* — Le paludisme est commun dans cette localité, aussi est-il difficile d'affirmer que les nombreux cas de fièvre infantile constatés en 1908 parmi la population des écoles n'ont pas été en majorité dus à cette cause. Il est certain, toutefois, qu'une notable proportion des cas ont été de nature amarile. Nous en avons recueilli plusieurs exemples :

Dans une habitation que nous avons visitée, une fillette créole a présenté une atteinte légère. Une domestique mulâtre, qui couchait dans la même chambre, a manifesté 22 jours plus tard une atteinte grave à laquelle elle a succombé.

Le médecin de la localité a eu connaissance de cas suspects, dont 2 suivis de décès qui sont imputables à la fièvre jaune. Il a eu l'occasion de traiter un 3<sup>e</sup> cas, le suivant, qui s'est terminé par la mort :

7 octobre 1908. — A., jeune fille créole de couleur, 22 ans. Atteinte caractérisée par les hémorragies, les vomissements noirs et l'ictère. Décès le 12 octobre.

Ce cas est le seul que nous ayons retenu comme présentant un caractère d'authenticité absolue. Nous avons inscrit parmi les cas probables 100 cas légers et les 2 cas mortels qui nous ont été signalés par le médecin.

*Cas du Marin.* — Situé au sud de l'île, à 40 kilomètres de Fort-de-France par voie de terre, ce port est en relations quotidiennes avec le chef-lieu, par un service de vapeurs et de goélettes. Par ces bateaux s'effectue un échange constant de moustiques entre le Marin, Fort-de-France et tous les ports intermédiaires. Quand la maladie existe dans l'un de ces ports, elle a toute facilité pour se transporter dans les autres par les passagers et les moustiques. Ce dernier moyen est assurément son véhicule le plus commun sur tout le littoral de la colonie.

Nous ne possédons pas de renseignements précis sur l'époque à laquelle la maladie a débuté dans le bourg et sur la proportion de cas légers parmi les créoles. Toutefois, dès le mois d'août, on la voit se manifester chez des Européens :

N<sup>o</sup> 1. 8 août 1908. — A., gendarme européen; 32 ans, 6 ans de séjour. Fièvre jaune mortelle. Décès le 14 août au Vauclin.

Ce cas a bien été contracté au Marin où le gendarme était domicilié mais il a évolué au Vauclin où celui-ci s'est rendu le 8 août, étant déjà indisposé.

N° 2. 17 septembre 1908. — C., desservant du Marin, Européen, 28 ans, 12 mois de séjour. Fièvre jaune mortelle. Décès le 22 septembre.

N° 3. 29 septembre. — Sœur de Saint-Paul de Chartres, Européenne, deux ans de séjour, Atteinte sévère. Guérison.

On a, dans les rapports officiels, rattaché ce cas à celui du desservant, en considérant que la sœur avait veillé le malade. Il est probable en effet que c'est pendant ces veilles dans le presbytère, que la sœur a été piquée par des *Stégomyias* infectieux. Mais si cette hypothèse est exacte, il n'en est pas moins faux de prétendre que ce cas est la suite du cas du prêtre, car les moustiques infectés sur ce dernier n'ont pu devenir dangereux que postérieurement à la maladie de la sœur. La vérité, c'est que le presbytère était infesté de moustiques, et les mêmes *Stégomyias fasciata* qui ont inoculé la fièvre jaune au desservant ont pu inoculer également la sœur durant les nuits où elle a veillé le malade.

De l'épidémie du Marin nous ne connaissons d'une manière certaine que ces trois cas graves qui ont atteint des Européens, et dont deux se sont terminés par la mort. En ce qui concerne la morbidité infantile, le médecin nous a signalé que des cas très nombreux de fièvre légère s'étaient manifestés parmi les enfants.

*Cas du Vauclin.* — Le Vauclin, petit port à 12 kilomètres du Marin, n'a pas comme ce dernier des relations journalières par mer avec la capitale, dont il est éloigné par voie terrestre de 50 kilomètres environ. Il est probable que la fièvre jaune lui est arrivée par terre.

Le premier cas paraît avoir été celui du gendarme qui, ayant contracté sa maladie au Marin, est tombé malade au Vauclin le 8 août. De celui-ci seraient dérivés tous les autres par l'intermédiaire des *Stégomyias* de la région qui se sont infectés sur lui. C'est en effet postérieurement à ce cas, et après un intervalle d'environ 3 ou 4 semaines que les fièvres inflammatoires ont commencé à se manifester parmi la population.

De septembre à décembre, 200 cas de fièvre se sont produits sur un effectif de 400 enfants créoles. Un tiers au moins de ces fièvres ont affecté une forme bilieuse inflammatoire assez sévère, si bien qu'il a été question en octobre de la fermeture des écoles. On y a renoncé en considérant que ces cas infantiles, même les plus graves, n'étaient pas suivis de mort. Nous avons inscrit parmi les cas probables 50 de ces cas légers.

Parmi les créoles adultes, il y a eu aussi des cas, malheureusement, le médecin n'a pas été appelé à les voir. Il a simplement appris par les personnes qui les ont soignés que 2 de ces cas se sont accompagnés d'hémorragie, vomissements noirs, ictere, et se sont terminés par la mort.

En résumé, bien que faute d'un contrôle précis, nous n'ayons enregistré comme certain aucun cas amaril de Vauclin, nous pouvons affirmer qu'il s'y en est manifesté un grand nombre parmi les créoles.

La plupart ont été bénins, quelques-uns sévères, et 2 au moins ont été mortels. Ces 2 derniers figurent parmi les cas probables.

*Cas de Sainte-Anne, Rivière-Pilote, Sainte-Luce et le Diamant.*

— Dans ces quatre communes, petits ports du sud voisins du Marin, une morbidité infantile inusitée a été observée en 1908, elle a coïncidé avec une surabondance extrême de moustiques.

A Rivière-Pilote, sur 600 enfants environ qui fréquentent les écoles, on a relevé 169 atteintes de fièvre continue, dont une centaine auraient présenté les caractères de la fièvre bilieuse inflammatoire.

Le médecin de la localité a eu connaissance d'un cas qui s'est terminé par la mort au 4<sup>e</sup> jour et a présenté les symptômes typiques de la fièvre jaune.

A Sainte-Luce, 50 enfants, sur un total de 200, ont manifesté des atteintes fébriles généralement légères, parfois sévères.

A Sainte-Anne, 81 cas d'une durée de 2 à 6 jours, parmi 189 enfants, ont été relevés.

Au Diamant, parmi 160 enfants, on nous a signalé 100 cas, dont 34 avec une allure de fièvre bilieuse inflammatoire sévère.

Il y a donc eu dans ces communes, rien que parmi la population infantile, au moins 400 malades frappés la plupart du temps d'une affection fébrile légère de quelques jours de durée. Sans doute, dans ce nombre, les cas de paludisme entrent pour une part.

Toutefois, si l'on considère que cette morbidité exceptionnelle s'est en partie manifestée en dehors de la saison ordinaire du paludisme, qu'elle a coïncidé avec la période où la fièvre jaune a eu son maximum d'intensité dans les localités où elle a été observée de près, on ne peut douter que la majorité de ces cas ne fussent des atteintes amariles légères, telles qu'elles se présentent d'ordinaire chez les enfants et chez les créoles des Antilles.

Nous avons pu, pour les 3 premières communes, retenir comme très probables un minimum de 55 cas. Pour le Diamant, nous savons simplement qu'ils ont été nombreux.

*Cas de Ducos, Petit-Bourg, Rivièr-Salée, Trois-Ilets, Anses d'Arlet.* — Dans ces diverses communes, situées sur le littoral sud de la baie de Fort-de-France, nous avons fait les mêmes constatations que pour celles qui précédent. Là aussi, la morbidité infantile a été exagérée durant la deuxième semaine de 1908 et sur 945 enfants des écoles, on a compté 412 maladies fébriles légères.

Bien que, dans ces bourgs, la proportion de cas annuels de paludisme soit très élevée, on ne peut attribuer à cette cause qu'une partie des manifestations fébriles observées.

Parmi ces manifestations d'ailleurs, certaines ont eu des caractères ne permettant pas de douter de leur nature amarile. Nos renseignements nous ont conduits à fixer à 104 le minimum des cas probables pour cette population.

*Cas du littoral ouest de la Martinique : Schoelcher, Case-Pilote, Fonds-Capot, Le Carbet.* — Toutes ces localités en relations constantes, par terre et par mer, avec le chef-lieu, ont présenté en 1908 un état sanitaire défectueux, caractérisé par la fréquence des fièvres continues dites bilieuses ou inflammatoires. Ces cas ont été, comme ailleurs, surtout nombreux parmi la population infantile. Dans certaines localités, entre autres Fonds-Capot, il s'est produit des cas nombreux parmi les adultes. A Schoelcher et Fonds-Capot, on a observé des cas relativement graves avec vomissements, ictere prononcé et convalescence longue. Le nombre des cas est très supérieur au chiffre de 20, qui figure à la statistique des cas probables pour ces deux localités.

*Cas du Morne d'Orange.* — La localité de ce nom est une propriété sucrière avec usine pour la fabrication du rhum, située sur une hauteur entre le Carbet et Saint-Pierre. Cette propriété est habitée par une famille créole et une centaine de travailleurs, dont quelques noirs et le reste de race indienne.

Au mois d'octobre 1908, une épidémie de fièvre amarile s'est manifestée parmi le personnel ouvrier. D'après les habitants, les premiers cas auraient été contractés au Carbet par des créoles de la propriété qui avaient séjourné dans ce village.

Une quarantaine de personnes, enfants ou adultes, ont été atteintes parmi la population des travailleurs, du mois d'oc-

tobre au mois de décembre. La plupart des cas ont eu une allure bénigne, quelques-uns ont été sévères et un seul mortel.

Nous avons retenu pour notre statistique 6 cas certains, dont 5 que nous avons observés nous-mêmes et un, le cas mortel, sur lequel nous avons obtenu des renseignements précis. En outre, nous avons inscrit 25 cas comme probables.

Nº 1. Novembre 1908. — Enfant indien âgé de 3 ans. Atteinte mortelle. Décès survenu le 27 novembre après cinq jours de fièvre avec hémorragie nasale et buccale, et vomissements noirs.

† Nº 2. Novembre 1908. — R., petite fille indienne âgée de 8 ans, sœur du précédent. Atteinte sévère caractérisée par des vomissements et l'ictère. Guérison après une convalescence longue et pénible.

Nº 3. Novembre 1908. — X., créole de couleur, 18 ans. Atteinte sévère. Guérison.

Nº 4. 6 décembre 1908. — B., Indien, 35 ans. Atteinte légère. Guérison.

Nº 5. 20 décembre 1908. — B., indienne, femme du précédent. Atteinte peu grave avec un début typique. Guérison

Nº 6. 20 décembre 1908. — A., Indienne, fille de la précédente, 11 ans

Atteinte peu grave avec début typique. Guérison.

Cette épidémie s'est arrêtée après les derniers cas cités, à la suite d'une destruction systématique des Stégomyias à l'état adulte et à l'état larvaire, opérée par les soins de la mission.

*Cas de Fonds-Saint-Denis.* — Au bourg de Fonds-Saint-Denis, situé dans l'intérieur des terres, à une dizaine de kilomètres de Saint-Pierre, un certain nombre de cas suspects d'être la fièvre jaune nous ont été signalés.

Parmi les enfants du village, on a compté 11 cas de fièvre, dont 10 graves avec 2 décès. Il s'agissait de fièvre bilieuse continue avec vomissements.

Bien que les renseignements manquent de contrôle médical, on ne peut douter qu'une petite épidémie amarile ait sévi sur les habitants de ce bourg. Nous avons retenu 10 cas et un décès pour la catégorie des cas probables.

*Cas de la Trinité et Sainte-Marie.* — Ces bourgs sont situés sur le littoral nord-est de l'île.

A la Trinité, le médecin nous a signalé 2 cas de fièvre inflammatoire en octobre. Parmi les enfants de cette ville, la proportion de fièvres continues légères d'une durée de 2 à 4 jours a été assez élevée, 110 environ pour 400 enfants; quelques-uns de ces cas ont eu une allure de fièvre bilieuse continue sévère. Il est difficile de

## TABLEAU CHRONOLOGIQUE DES CAS CERTAINS DE FIÈVRE JAUNE DE L'ÉPIDÉMIE DE 1908

Fort de France		Balata.		St.-Joseph.		Lamantin.		Robert.		G. More.		St-Esprit.		Marin.		M. Orange.		Trinité.		TOTaux		part molins		Total des cas de rats			
E (1)	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C		
1908																											
Février, Vols, Avril.																											
Mai.....	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	2	15	
Juin.....	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4
Juillet.....	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9	2	1	9
Août.....	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4	7	2	4
Septembre.....	19	2	8	1	19	2	8	1	19	2	8	1	19	2	8	1	19	2	8	1	19	2	8	1	19	2	8
Octobre.....	4	2	19	1	4	2	19	1	4	2	19	1	4	2	19	1	4	2	19	1	4	2	19	1	4	2	19
Novembre.....	8	2	6	5	1	3	1	4	1	1	3	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1
Décembre.....	11	4	5	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1
<b>1909</b>																											
Janvier.....	3	1	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Février.....	2	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1
<b>TOTALX.....</b>	64	45	70	4	9	2	6	4	9	4	2	6	4	9	4	2	6	4	9	4	2	6	4	9	4	2	6

• E signifie Européens. C signifie Créoles.

faire la part de l'amarilisme et celle du paludisme. Il nous paraît certain qu'une notable proportion relève de la première cause. Nous en avons classé 27 parmi les cas probables.

Il en est de même à Sainte-Marie, bourg éloigné de la Trinité de 7 kilomètres.

La population infantile de ce village, au nombre de 310 enfants, a fourni 68 cas de fièvre continue d'une durée de 2 à 8 jours, dont 14 de fièvre bilieuse grave. Ces derniers seuls figurent dans la statistique des cas probables.

La Trinité et Sainte-Marie ont des relations quotidiennes par voie de terre avec Saint-Joseph et Fort-de-France.

#### ÉTAT SANITAIRE DES AUTRES COMMUNES DE LA MARTINIQUE EN 1908

Notre enquête sanitaire poursuivie pendant trois mois a porté sur toutes les communes de la Martinique, dont nous avons visité la plupart en vue de recueillir nos renseignements sur place et auprès des personnes les plus autorisées. Nous nous sommes attachés d'une façon très spéciale à l'étude de la morbidité présentée par la population infantile pendant l'année 1908 dans chaque localité. En période d'épidémie amarile, cet élément de la population créole fournit le plus grand nombre de ces cas légers, incomplets, souvent dépourvus de tout caractère spécifique, qui, jusqu'à présent, n'ont attiré que d'une manière exceptionnelle l'attention des épidémiologistes. Non seulement, l'exagération de cette morbidité, quand elle est due à des manifestations fébriles non paludéennes, nous paraît susceptible de fournir une indication précieuse, mais elle joue un rôle important dans la dissémination du virus, rôle occulte et par là même particulièrement dangereux.

En dehors des localités que nous avons mentionnées plus haut et où nous avons rencontré la fièvre jaune d'une façon certaine ou très probable, les autres nous semblent avoir échappé à peu près complètement à l'épidémie. Ce sont, en particulier, les communes situées sur le littoral de la partie nord de l'île, depuis Saint-Pierre jusqu'à Sainte-Marie.

Ces communes ne jouissent pas d'une immunité particulière vis-à-vis de la fièvre jaune et souvent elles ont été visitées par d'autres épidémies. Toutefois, elles présentent deux conditions qui ont contribué probablement en 1908 à les préserver :

1<sup>o</sup> Leur alimentation en eau courante est des plus abondante.

Par suite, les habitants, bien que tous ne renoncent point à leur chère habitude d'emmagasiner l'eau de pluie, entretiennent beaucoup moins de récipients pour cet usage autour de leurs maisons. Il en résulte une moindre abondance de *Stégomyias fasciata*;

2<sup>o</sup> Avant la destruction de Saint-Pierre, ce port très peuplé et fréquenté par les étrangers constituait, à chaque période épidémique, un foyer important qui jouait dans le nord, de même que Fort-de-France dans le sud, le rôle de centre d'irradiation vers toutes les localités avoisinantes.

La suppression de ce foyer a naturellement diminué pour toute la région du nord de l'île les chances de contamination. Assurément, une épidémie amarile peut toujours atteindre cette partie de la colonie; la région y est simplement moins exposée à raison de l'éloignement du foyer principal, Fort-de-France.

(*A suivre.*)

---

# Sur le rôle des leucocytes chez les animaux neufs et immunisés, infectés artificiellement par le microbe du choléra des poules,

PAR A. SULIMA

---

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

---

Le microbe du choléra des poules, qui détermine une septicémie mortelle chez toute une série d'animaux, a servi à Pasteur en 1880 dans ses recherches sur l'immunisation à l'aide des cultures affaiblies. Mais ce n'est que Weyl (1), qui parvint plus tard à réaliser le phénomène de l'immunisation contre ce microbe. Citron et Putz (2) affirment qu'en s'adressant aux « agressines artificielles », voire aux extraits des microbes cultivés sur des milieux ordinaires, on obtient les mêmes résultats.

Nous avons eu l'occasion de comparer les deux méthodes citées, en immunisant contre le microbe du choléra des poules un grand nombre de lapins et de cobayes. Étant donné que la technique des deux méthodes ne peut pas prétendre exclure totalement le rôle des corps microbiens dans le procès de l'immunisation, nous nous sommes bornés à centrifuger nos émulsions jusqu'à les débarrasser simplement du plus gros des précipités provoqués par l'addition du phénol. La stérilisation des émulsions était complète (3 h. à 44°).

Les animaux immunisés d'après le procédé de Weyl recevaient tous les 8 jours des injections sous-cutanées à la dose de 0,5; 1,5; 3,0 c. c. d'émulsion.

Quant aux sujets immunisés d'après le procédé de Citron et Putz, nous leur injections à trois reprises, de 8 en 8 jours, la même

quantité de 2,5 c. c. chaque fois. Pour obtenir les « agressines artificielles », nous nous sommes servis du sérum du lapin comme milieu d'extraction, milieu que les auteurs recommandent de préférence. Après quinze jours de repos, tous les animaux furent soumis à toute une série d'injections de microbes vivants, à des doses régulièrement progressives. Les intervalles entre les injections variaient de 2 à 3 semaines. La virulence de nos cultures était toujours maximale : 0,00000001 d'öse d'une culture sur gélose administrée sous la peau d'un animal quelconque (lapin, souris, pigeon), le tuait dans les 36 heures. Chez le cobaye, l'injection de circa 0,001 d'öse sous la peau ou circa 0,00001 dans le péritoine déterminait la mort.

Voici le procédé usité à l'Institut Pasteur, que nous avons adopté pour nous préparer une provision de microbes d'une virulence constante : on recueille stérilement le sang d'un lapin infecté, lorsque celui-ci approche de sa fin ; puis on défibrine le sang et le répartit dans des tubes qu'on scelle à la lampe. Déposé à la cave, ce sang gardait sa virulence pendant 4-6 mois. Dans toutes nos expériences, nous nous sommes servis d'une culture primaire du microbe sur gélose, ensemencée directement à l'aide du sang de notre lapin.

Nos deux groupes d'animaux immunisés suivant les deux procédés indiqués plus haut réagissent différemment contre la première administration du microbe vivant : 5 lapins et 9 cobayes traités par la méthode de Weyl se rétablirent tous après l'injection sous-cutanée du microbe vivant à la dose de 0,0004 d'öse ; tandis que sur le même nombre de sujets, immunisés avec les extraits de Citron et Putz, 5 lapins et 3 cobayes succombèrent. Seul 1 lapin et 3 cobayes se remirent peu à peu, après une maladie de 3 semaines accompagnée de nécrose locale. Les résultats de ces épreuves nous forcèrent donc à diminuer les doses microbiennes injectées aux animaux traités par les extraits de Citron et Putz. Il en résulte que par la suite, les sujets traités par la méthode de Weyl reçurent sous la peau des doses croissantes : le lapin 0,0001, 0,001 ; 0,01 ; 1,0 d'öse ; le cobaye, 0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 1,0 d'öse de la même culture sur gélose, tandis que les animaux du second groupe (C et P) furent soumis à des injections sous-cutanées progressives des doses suivantes : 0,000001 ; 0,00001 ; 0,0001 ; 0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 1,0 d'öse pour le lapin et

0,00001; 0,0001; 0,001; 0,1; 1,0 pour le cobaye. Pour terminer la série des injections, nous nous sommes servis chez l'un et l'autre groupe d'animaux, de la dose d'un c. c. de l'exsudat péritonéal non stérilisé d'un lapin mort après injection intrapéritonéale du microbe du choléra des poules. Grâce à la précaution indiquée plus haut, nous n'avons pas perdu en tout plus de 5 0/0 de nos animaux d'épreuve.

Nous pouvons donc considérer comme hors de doute, que l'exsudat de Weyl est plus richement pourvu des substances indispensables à l'organisme pour acquérir une immunité parfaite.

Dans l'exposé de nos recherches suivantes, nous ne ferons plus de différence entre les 2 méthodes, car les animaux des 2 groupes réagissent identiquement envers l'injection de notre microbe.

Pour nous rendre compte du rôle des leucocytes dans le conflit de l'économie avec l'agent pathogène, nous avons eu recours tant aux injections sous-cutanées qu'aux injections dans la cavité péritonéale. Dans le 1<sup>er</sup> cas, on injectait ordinairement une émulsion de microbes en culture sur gélose à la dose de 0,7 d'öse dans 1 c. c. d'eau physiologique; dans le 2<sup>e</sup> cas, on injectait une émulsion de 0,1 d'öse dans 1 c. c.

Pour suivre le déroulement de nos expériences nous avions tout d'abord adopté le simple procédé de Salimbeni (3), qui consiste à introduire un tube capillaire dans le foyer de l'infection et à y puiser 1-2 gouttes du liquide, contenant des microbes en même temps que les leucocytes. Mais cette méthode fournit des résultats trop approximatifs pour que l'on puisse, par elle, se faire une idée nette des procès qui ont pour siège le tissus sous-cutané, tandis qu'elle permet fort bien de noter tous changements appréciables qui affectent les exsudats des cavités. En outre, les piqûres répétées peuvent facilement provoquer des infections secondaires. Ces infections ont déterminé plusieurs accidents parmi nos animaux. Ces raisons nous ont conduit à préférer, pour les tissus sous-cutanés, l'emploi de la méthode histologique, pratiquée avec succès, en pareilles circonstances, par le professeur Yarotzki (4). Le procédé consiste à isoler au scalpel la peau et le tissu sous-cutané jusqu'au fascia profond, de manière que l'opération enlève entièrement les morceaux de la peau qui renferment des microbes. On fixe les pièces au sublimé acide et on les

enchaîne dans la paraffine. On pratique au microtome des coupes, passant par le centre du foyer microbien. Nos coupes, colorées à la thionine et différenciées par l'alcool, nous permettaient de distinguer facilement notre petit microbe, même quand il est englobé par les cellules. Quant à l'xsudat péritonéal, il suffit d'étaler sur une lame la gouttelette, prélevée par le tube capillaire et de la colorer d'après Giemsa, pour obtenir des préparations excellentes. Chez les sujets neufs, les échantillons de peau et d'xsudat péritonéal étaient prélevés 1/2 heure, 1 heure, 6 heures, 10 heures après l'inoculation de même qu'immédiatement après la mort. Chez les sujets immunisés on soumettait à l'examen les tissus et les xsudats prélevés 1/4 d'heure, 1/2 h., 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 96 et 120 heures après l'injection.

Le lapin, la souris blanche et le cobaye neufs se comportent identiquement vis-à-vis d'une administration des bacilles, quand on dépasse considérablement la dose mortelle. Dans ce cas, la réaction est très peu intense, et on ne constate, durant les 4 à 6 heures qui suivent l'injection, qu'une faible diapédèse leucocytaire vers le foyer d'inoculation. Le microbe se développe cependant très vite et acquiert en même temps la forme et le caractère de colorabilité des microbes encapsulés. Au bout de 4-6 heures, les microbes abondent en telle quantité qu'ils rompent facilement le cercle d'investissement que les leucocytes n'ont eu que tout juste le temps de former autour du foyer microbien.

Lorsque, au contraire, les animaux reçoivent une dose qui ne dépasse qu'à peine la dose létale, la réaction inflammatoire est beaucoup plus prononcée, les leucocytes accourent en quantité beaucoup plus marquée et la mort, dans ce cas, est reculée de 10 à 20 heures. Il est à noter encore que, chez le cobaye, les forces défensives de l'organisme réagissent beaucoup plus énergiquement contre l'infection qu'elles ne le font chez la souris blanche et chez le lapin.

L'absence de phagocytose paraît, règle générale, chez les sujets neufs.

Les expériences, effectuées chez les sujets immunisés, revêtent un tout autre caractère : l'administration des microbes

à haute dose aboutit à une résorption complète. Quelquefois cependant, le procès se complique d'un abcès bien limité. Il suffit de l'ouvrir pour que l'animal guérisse rapidement. Une 1/2 heure après l'administration de microbes vivants, nous nous trouvons déjà en présence d'une infiltration bien marquée, làquelle augmente durant les premières 48 heures. Le 4<sup>e</sup> jour elle diminue visiblement, et la résorption s'achève dans 8-14 jours, s'il n'y a pas eu formation d'abcès. Les leucocytes affluent en grande quantité, immédiatement après l'injection, et leur quantité varie avec les changements qui s'opèrent au centre de l'infiltration inflammatoire. Les microbes administrés semblent ne pas se multiplier. Les leucocytes entourent les germes de tous les côtés et gagnent même le centre de leurs foyers. La colorabilité des microbes diminue peu à peu, de sorte qu'au bout de 4-5 jours on a quelque peine à distinguer les germes, perdus au milieu des amas serrés de leucocytes. Mais dans les cas, où un abcès se produit, les microbes conservent jusqu'à 2 mois après l'injection leur aspect originel, et il y a lieu de supposer qu'ils se multiplient (diplobactéries). Si l'on ensemence des parcelles broyées du tissu animal prélevé au centre du foyer les premiers jours après l'inoculation, on obtient facilement un microbe tout à fait cultivable. Au bout de 6 jours on ne réussit plus ordinairement.

Nous avons aussi tenté l'inoculation à l'aide des mêmes par celles broyées du tissu sous-cutané d'un lapin infecté : sur 4 sujets (lapin), éprouvés par une émulsion préparée au moyen de tissu sous-cutané prélevé le 6<sup>e</sup> jour après l'injection, un seul succombe.

Les échantillons de tissus prélevés plus tard ne déterminent plus d'accidents mortels. Quant aux abcès, datant d'un mois ou plus, une seule goutte de leur pus suffit pour tuer le lapin et la souris blanche. Il est tout à fait exceptionnel que la phagocytose apparaisse dans les premières heures ; 6-8 heures plus tard la périphérie du foyer microbien est riche en leucocytes, et on y observe une phagocytose. Si l'intensité de cette phagocytose augmente, cette augmentation est en tous cas très lente, et jamais il ne nous est arrivé de la constater très active ; il est rare de trouver un leucocyte qui ait englobé plus de 4 microbes.

On a quelque peine à s'expliquer cette phagocytose paresseuse,

étant donné l'extrême abondance des leucocytes, lesquels entourent les microbes de toutes parts.

Il nous est arrivé bien souvent d'observer le 3-4<sup>e</sup> jour après l'injection, des groupes microbiens tout entourés de leucocytes sans qu'un seul germe fut englobé.

Les animaux inoculés dans la cavité péritonéale manifestent des symptômes analogues; seulement, la réaction se déroule un peu plus rapidement; le nombre des microbes diminue visiblement durant les premières 48 heures, et, au bout de 6-5 jours, on n'en trouve presque plus, leur disparition étant parallèle à la diminution de l'exsudat. Une 1/2 heure après l'injection, on observe déjà une grande quantité de leucocytes, et après 2 jours, leur extrême abondance rend notre exsudat épais. En bien des cas, nous avons pu obtenir encore un peu d'exsudat péritonéal 7-8 jours après l'injection; cet exsudat ne contenait dans ce cas que des lymphocytes en faible quantité. Il arrive beaucoup plus souvent de ne plus trouver d'exsudat 6 jours après l'injection.

L'injection péritonéale fournit des résultats analogues en ce qui concerne la phagocytose; on la voit apparaître 5-6 heures après l'injection; elle évolue lentement pendant les 24 premières heures, puis elle demeure stationnaire jusqu'au moment de l'anéantissement total des microbes.

Cela étant, nous nous croyons autorisé à conclure que les animaux immuns fournissent des résultats qui diffèrent de ceux obtenus chez les sujets neufs sous trois rapports :

1<sup>o</sup> Les leucocytes affluent sans relâche au point de l'infection;

2<sup>o</sup> Les microbes administrés ne se multiplient pas;

3<sup>o</sup> La phagocytose est indéniable, quoique peu marquée : elle apparaît 6-8 heures après l'injection et ne cesse pas avant la disparition totale des germes.

Il s'ensuit que l'animal immunisé résiste parfaitement aux doses létales exagérées.

L'essence de ces propriétés spécifiques de l'organisme immun demeure assez obscure. Toutefois l'allure de la réaction impose cette conviction, que les leucocytes jouent un grand rôle au moment où l'organisme se trouve aux prises avec le microbe. Ils affluent en nombre énorme sur le lieu de l'infection. En cas

d'injection sous-cutanée, ils forment un anneau impénétrable autour du foyer et englobent à la longue tous les germes pathogènes.

Il serait pourtant difficile de préciser jusqu'à quel point les leucocytes sont capables, dans un organisme immun, de paralyser la vitalité et la multiplication des germes qui, dans l'organisme neuf, détermineraient la mort.

Dans un organisme normal, les leucocytes se comportent d'une manière tout à fait analogue à celle que nous venons de décrire. Mais la réaction se montre moins efficace, et, au bout du compte, les microbes l'emportent et inondent l'économie.

Nous sommes donc amenés à supposer que les leucocytes d'un organisme immunisé ont acquis la propriété spécifique de paralyser la vitalité du microbe, ce qui leur permet de se rassembler en quantité suffisante pour l'emporter sur l'agent pathogène.

D'autre part, il se peut aussi que les humeurs de l'organisme immun possèdent la propriété d'arrêter net le développement du microbe et, il se peut que ce ne soit que sous la protection de ces facteurs que les leucocytes affluent en quantité suffisante pour sortir vainqueurs de la lutte.

Dans cette dernière hypothèse, il serait intéressant de faire la part éventuelle du rôle des leucocytes, à côté du rôle des humeurs de l'organisme immun.

Le sérum des animaux neufs, de même que celui des sujets immuns, est totalement dépourvu de tout pouvoir agglutinant et bactéricide vis-à-vis d'une culture primaire sur gélose (ensemencée à l'aide de sang de lapin).

Le temps nous a fait défaut pour examiner la lymphé des tissus sous-cutanés, de même que les extraits de plaques sanguines. Les extraits des leucocytes («leukines» de Schneider (1)) exercent une action bactéricide très prononcée vis-à-vis de notre microbe.

Pour obtenir les «leukines» nous faisions des extraits de leucocytes de lapin à l'aide de sérum à 5 0/0 (Schneider). Les leucocytes étaient recueillis dans le péritoine de l'animal 10 heures après l'injection de 100 c. c. de bouillon. Les «leukines» tuaient les bacilles (2.000 pour 1 c. c.) à 38° après 3 heures. Il est important de noter qu'une extraction des «leukines», recommandée 6 fois de suite, ne détermine pas la destruction des leucocytes.

La preuve en est la conservation de leur pouvoir phagocytaire (Schneider). Cependant, si nous comparons le pouvoir bactéricide des « leukines » sécrétées par des leucocytes normaux avec celui des « leukines » provenant d'un sujet immun, le second ne se montre pas supérieur. Il en résulte qu'on ne peut pas attribuer exclusivement aux « leukines » le rôle d'agents actifs dans la paralysie de la vitalité microbienne chez l'organisme immunisé.

Le rôle des opsonines ne se laisse pas facilement préciser dans nos recherches. Mais il est hors de doute qu'au sein d'un organisme immun leur pouvoir est augmenté.

Si nous mêlons au sérum une émulsion de microbes et de leucocytes (le tout porté à 38°), de manière que les rapports entre le sérum et les 2 émulsions se traduisent par les valeurs 5 : 1 : 1 (on compte 20 microbes pour un leucocyte), nous observerons l'apparition de la phagocytose après 1/2 heure à 2 heures.

Dans les expériences effectuées avec les sérums de lapin et de cobaye normaux, l'index de la phagocytose équivaut à 0 ou plus rarement, à 1 ou 1, 2, si l'on s'adresse à nos cultures primaires sur gélose (ensemencées à l'aide du sang de lapin).

Quant aux microbes de l'xsudat péritonéal d'un sujet qui a succombé à l'infection, ils ne déterminent aucune phagocytose. Cependant, si ces microbes sont soumis à l'action du sérum d'animal immun, l'index phagocytaire, dans les mêmes conditions, varie de 3 à 10 avec les microbés empruntés aux cultures et de 2 à 4 avec les microbes provenant de l'xsudat.

Nous ne savons pas au juste, jusqu'à présent, à quel point la naissance des opsonines, dans un organisme immun, dépend des leucocytes. Mais on peut admettre que c'est grâce aux opsonines que les leucocytes, dans un organisme immun, exercent leur pouvoir agressif.

En outre on peut démontrer sans peine que :

1<sup>o</sup> Un organisme (infecté) a recours, dans sa lutte contre l'infection, à certains agents paralysateurs contenus dans les humeurs ou les cellules, agents qui déterminent l'affaiblissement des microbes et de leurs produits. Dans un organisme neuf ces agents sont faibles et s'épuisent facilement;

2<sup>o</sup> Ce n'est qu'après l'entrée en jeu de ces facteurs qu'a lieu la destruction des germes, et celle-ci ne s'effectue pas sans le concours, plus ou moins énergique, des leucocytes.

En voici la preuve : si nous administrons à un sujet neuf, par la voie sous-cutanée, un de nos liquides immunisateurs, contenant des microbes tués, nous pourrons constater un rassemblement rapide des leucocytes en nombre considérable, suivi d'une phagocytose très énergique des résidus microbiens.

Un second point à noter :

Ces leucocytes, tandis qu'ils sont occupés à leur labeur phagocytaire (digestion des restes microbiens), sont impuissants à opposer aucune résistance lorsqu'ils sont surpris par l'introduction, à dose sub-létale, de microbes vivants dans le centre de leur rassemblement et fournissent même un milieu excellent de développement des germes. En effet, 4 cobayes (de 500-600 grammes) ayant reçu sous la peau 1 c. c. de l'émulsion en question, nous avons introduit ensuite au point de l'injection, juste au centre du foyer inflammatoire, 1/2 c. c. de liquide physiologique contenant une dose sub-létale de notre microbe.

Chez le 1<sup>er</sup> cobaye la 2<sup>e</sup> injection suivit la 1<sup>re</sup> de 4 heures; chez le 2<sup>e</sup>, de 15 heures; chez le 3<sup>e</sup>, de 24 heures; chez le 4<sup>e</sup>, de 40 heures.

Les 3 sujets-témoins, éprouvés par les mêmes doses de microbes vivants (sans injection préliminaire) se remirent après 3 semaines de maladie.

Par contre, les 4 cobayes en expérience succombèrent 40, 60, 70 et 110 heures après la première séance, soit respectivement 36, 45, 30 heures après l'administration des microbes.

Les phénomènes locaux sont, dans ces cas, d'une extrême intensité : infiltration énorme (de la grandeur d'une paume de main); suppuration exagérée (nappe de pus dans le tissu). Microbes en bon état. A côté des globules de pus, grande quantité de leucocytes histologiquement intacts; enfin, aucune trace de phagocytose.

Si nous modifions un peu les conditions de l'expérience en injectant simultanément 1 c. c. d'émulsion et la dose sub-létale de microbes vivants, les animaux succombent après 65, 90, 80 et 70 heures, avec des symptômes identiques aux précédents.

De même la mort survient rapidement, si nous injectons à une série de cobayes ces mêmes doses de microbes virulents, mais en pratiquant l'injection en un point différent de celui qui a reçu l'émulsion de microbes tués. Les animaux suc-

combent après 90, 60, 100 et 80 heures. Dans ce cas la réaction locale est moins marquée que dans les expériences précédentes, quoique analogue.

L'introduction des substances microbiennes exerce donc une action défavorable sur les forces défensives de l'organisme, en diminuant notamment le pouvoir phagocytaire des leucocytes; ceux-ci, bien qu'ils entourent en grande quantité les microbes, sont impuissants à les attaquer, et ces microbes, même à doses sub-létales, ne s'en développent pas moins rapidement et finissent par prendre le dessus.

Pour nous résumer :

1<sup>o</sup> Le microbe du choléra des poules, cultivé *in vivo* au sein d'un organisme réceptif (cultures naturelles), est beaucoup plus apte que les cultures artificielles à provoquer l'immunité. Probablement il est plus riche en antigènes, comme quantité et comme qualité;

2<sup>o</sup> Chez un organisme immunisé, la réaction locale contre l'infection artificielle se déroule en deux stades, qui la distinguent des phénomènes observés dans un organisme neuf : *a*) rassemblement rapide et continu des leucocytes et arrêt du développement des microbes; *b*) établissement de la phagocytose 6-8 heures après l'injection;

3<sup>o</sup> Les corps microbien et leurs dérivés, introduits dans l'organisme normal, exercent une action nuisible sur les forces défensives de cet organisme, en altérant la vitalité de ses cellules et en paralysant ses anticorps. Le parasite se trouve alors dans des conditions de développement parfaitement favorables.

(1) *Archiv. für Hyg.* Bd. 52, 1905; Bd. 54, 1905.

(2) *Zeitschrift f. Hyg.* Bd. 56, 1907.

(3) *An. de l'Inst. Pasteur*, 1898.

(4) *Centr. f. Bacter.* Bd. 44.

(5) *Münch. Med. Wochenschrift*. 1908.

# Passage des microbes à travers la paroi intestinale dans l'étranglement expérimental.

PAR LE DR P. IKONNIKOFF

DE SAINT-PÉTERSBOURG.

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

---

Les études sur le passage des microbes à travers la paroi intestinale ont commencé surtout après les expériences de Pasteur et de Koch, qui faisaient prendre aux animaux des microbes pathogènes avec leurs aliments.

Ces expériences ont été orientées dans deux directions. D'une part, on a étudié le passage des microbes à travers la paroi intestinale normale; d'autre part, on a fait les mêmes recherches dans les cas d'obstruction intestinale ainsi que dans l'étranglement expérimental. Les résultats obtenus ont été souvent contradictoires, ce qu'il faut en partie attribuer à l'emploi de différentes méthodes d'investigation.

Sans m'arrêter sur le passage des microbes à travers la paroi intestinale normale, je voudrais rappeler quelques recherches antérieures sur la flore microbienne de la cavité péritonéale trouvée dans les cas d'étranglement.

Malgré l'abondance de travaux faits dans cette direction, nous ne connaissons pas encore exactement les conditions qui favorisent le passage des microbes à travers la paroi de l'intestin.

Les observations concernant la flore microbienne de la sérosité épanchée lors de l'étranglement ne sont pas concordantes. Quelques auteurs pensent que le passage des microbes peut être provoqué par des modifications insignifiantes de la paroi intestinale; d'autres, au contraire, sont d'avis que ce phénomène n'a lieu que dans le cas où cette paroi présente des ulcérations et même des foyers nécrotiques.

Dans la plupart des cas, l'épanchement péritonéal a été trouvé stérile, même alors qu'on a constaté la nécrose de la paroi (Garré), ou bien une odeur putride avec des lésions peu prononcées (König). L'épanchement a toujours été trouvé stérile par Ziegler, Rovsing, Spitte et presque toujours par Schlöffer, Ljunggren, Fietz, etc. En moyenne, et, d'après la statistique de Scharfe basée sur l'étude de 102 observations, les microorganismes n'ont été rencontrés que dans 25 0/0 des cas d'étranglements. Leur présence n'était en rapport ni avec l'intensité des lésions, ni avec la durée de l'étranglement.

Des résultats contradictoires ont été obtenus par Bönnecken. Les recherches ont porté sur 8 cas. Quels que soient la lésion de la paroi et le stade de l'étranglement, cet auteur a toujours trouvé dans l'épanchement des microbes innombrables et parfaitement vivants.

Il a conclu que le passage des microbes à travers la paroi intestinale n'est nullement réglé par l'importance des lésions, mais qu'il est surtout favorisé par l'œdème et la stase veineuse.

Comme Garré, Bönnecken a observé dans le cas d'étranglement passager, exclusivement des cocci, il explique ce fait par les petites dimensions et les contours réguliers de ces microorganismes.

Les mêmes résultats contradictoires ont été obtenus par des recherches expérimentales.

Ainsi, le même Bönnecken a trouvé des microbes dans l'étranglement expérimental, bien avant la nécrose de la paroi. Les mêmes constatations ont été faites par Arnd, Maklezoff, Moultanovsky etc.

Des résultats différents ont été obtenus par d'autres expérimentateurs. Ritter a trouvé que dans la ligature de l'intestin chez le lapin, les microbes ne passent que lorsque la paroi est nécrosée. Les mêmes faits ont été observés pour les cocci par Waterhouse et pour les microbes en général par Ocker-Blom, Posner et Kohn, Bosc et Blanc, Birch-Hirschfeld et par beaucoup d'autres.

Quelques savants (par exemple Clecki) pensent que le passage des microbes à travers la paroi intestinale est un phénomène passif et que toutes les espèces sont également favorisées. D'autres, comme Garré et Bönnecken, sont d'avis que tout d'abord passent les cocci, grâce à leurs petites dimensions.

Généralement, lorsque les auteurs parlent de la flore intestinale trouvée dans l'xsudat péritonéal, ils citent vaguement « le *bacterium coli* et d'autres microbes ». *Bosc et Blanc* ont noté les premiers, sur la surface péritonéale, des bacilles ne prenant pas le Gram.

On voit donc, d'après ce qui précède, que nous ne sommes pas encore fixés ni sur le moment du passage des microbes à travers la paroi intestinale, ni sur les modifications histologiques de cette paroi qui le favorisent. D'autre part, nous ne savons pas si la mort de l'animal est surtout causée par les phénomènes d'infection ou bien par l'intoxication.

Cette dernière question est cependant des plus intéressantes, surtout depuis les nouvelles recherches sur la flore intestinale et l'action pathogène de certaines espèces microbiennes qui la composent.

Nous avons donc suivi avec empressement le conseil de M. Metchnikoff, de pratiquer une série d'expériences sur l'étranglement intestinal.

Nous avons opéré sur des lapins de 2 1/2 à 3 kilos. Ces animaux recevaient, 10 à 15 minutes avant l'opération, 1 c. c. 1/2 d'une solution de morphine à 2 0/0. L'asepsie la plus rigoureuse a été observée. L'étranglement de l'intestin a été pratiqué avec des anneaux de caoutchouc bien bouillis, préparés en découpant des tuyaux de 5 millimètres de diamètre. On introduisait dans un anneau une anse d'intestin de 2-3 centimètres. On pouvait observer immédiatement après l'étranglement, la turgescence des veines, l'afflux de sang artériel ne cessant pas.

Nous avons pratiqué l'examen bactériologique de l'xsudat des fausses membranes péritonéales.

Beaucoup de nos prédécesseurs employaient, pour le prélèvement de l'xsudat, des sacs en caoutchouc dans lesquels ils enfonçaient l'intestin étranglé. Cette manière de faire leur a été inspirée (Bonnecken) par l'hypothèse que l'xsudat est rapidement résorbé : Nous n'avons pas rencontré cette difficulté, car nous avons toujours pu prélever chez le lapin quelques centimètres cubes de liquide péritonéal. D'autre part, nous pensons que l'emploi de sacs en caoutchouc lèse la paroi de l'intestin. Ces sacs doivent agir au moins comme les compresses chaudes et amener la macération et la desquamation des cellules endothéliales

du péritoine. Il est bien possible qu'il faille ainsi expliquer une apparition rapide des microbes dans l'xsudat péritonéal, dans les expériences de certains auteurs (*Bönnecken, Arndt, Maklezow, etc.*).

Nous avons également pratiqué l'examen bactériologique du sang du cœur. L'xsudat péritonéal ainsi que le sang ont été ensemençés en aérobies et en anaérobies, d'après la méthode de *Veillon et Zuber*.

Les 23 expériences que nous avons faites peuvent être divisées en 4 séries.

La 1<sup>re</sup> série comporte 4 expériences sur le gros intestin. Les animaux mourraient généralement au bout de 4-5 jours. A leur autopsie, pratiquée le plus rapidement possible, on constatait toujours une dilatation considérable de l'intestin au-dessus de l'étranglement, et un xsudat péritonéal, trouble, hémorragique. L'intestin étranglé, dilaté, de couleur ardoisée, et présentant de nombreux foyers hémorragiques, adhère par des fausses membranes fibrino-purulentes aux anses intestinales voisines ou bien à la paroi abdominale, dont on l'isole facilement sans le déchirer. Il n'a jamais été observé de perforation. Dans un cas il a été trouvé des fausses membranes au voisinage de l'intestin étranglé, dans deux autres cas la péritonite était généralisée.

Les lésions histologiques de la paroi ont été presque toujours les mêmes. Dans un cas seulement, les couches musculaires sont restées à peu près intactes. Dans les autres observations, toutes les couches de la paroi intestinale étranglée ont été frappées par la nécrose et présentaient de vastes placards hémorragiques; les vaisseaux de la couche sous-péritonéale, dont la paroi est restée intacte, sont extrêmement distendus.

Les cellules du revêtement épithéial et les cellules glandulaires ont disparu en grande partie; la muqueuse et la sous-muqueuse, envahies par le processus hémorragique, sont en voie de désagrégation.

On trouve des microbes dans toutes les couches de la paroi, mais surtout dans la muqueuse et la sous-muqueuse: de gros bacilles prenant le Gram; d'autres plus petits avec des spores, probablement *bac. putrificus Bienstock* (se décolorent plus facilement que les précédents); des microbes ne prenant pas le Gram du type *bacterium coli commune*; de plus, des bacilles longs ne

prenant pas le Gram, avec des spores sphériques à leur extrémité qui paraissent différents du *bacillus putrificus*; pas de cocci.

L'ensemencement de l'exsudat a donné lieu au développement des microbes suivants : *bac. perfringens* (*bacillus phlegmonæ emphysomatosæ-Fränkel*); *bacterium coli* c. et *bacillus putrificus* *Bienstock*. Ce dernier doit être plutôt considéré comme *bacillus paraputrificus* *Bienstock*, car il faisait fermenter le glucose et peptonisait le lait après l'avoir d'abord coagulé.

L'ensemencement du cœur n'a donné que du *bacterium coli*.

L'examen histologique de l'intestin au voisinage de l'étranglement n'a pas montré de microbes malgré la desquamation partielle de l'épithélium.

Dans la 2<sup>e</sup> série d'expériences, on pratiquait l'étranglement de l'intestin grêle. Il a été observé que l'animal mourrait d'autant plus vite que l'étranglement siégeait plus haut. L'étranglement de la portion la plus inférieure de l'intestin grêle amenait la mort en 2-2 1/2 jours. Les constatations macro et microscopiques furent les mêmes que lors de l'étranglement du gros intestin.

La péritonite se limite d'ordinaire au voisinage immédiat de l'anse étranglée.

Il a été isolé les mêmes microbes que dans la 1<sup>re</sup> série d'expériences : Il y faut ajouter un steptocoque (exp. V) et un diplocoque formant de petites chainettes et prenant le Gram (exp. VI) : Nous n'avons pas trouvé de cocci dans les coupes; par contre, les bacilles, surtout ceux prenant le Gram, étaient en grande abondance.

Dans 5 les expériences suivantes (IX-XIII), on laissa les animaux mourir. Mais on prélevait à certains intervalles, avec des pipettes stérilisées, de l'exsudat péritonéal qu'on examinait sur frottis et qu'on ensemencait sur différents milieux aérobies et anaérobies. On examinait de même le sang pris dans la veine du lapin.

Il résulte de ces expériences qu'il fut impossible de cultiver les microbes de l'exsudat recueilli avant 23 heures après l'opération. Quelquefois le résultat fut négatif même plus tard, alors même que, à l'examen microscopique de l'exsudat, on trouvait déjà quelques bacilles isolés prenant le Gram (exp. IX). Une fois l'ensemencement de l'exsudat péritonéal d'un lapin mort n'a pas

donné de résultat (exp. IX), et cependant la paroi étranglée était nécrosée et toutes ses couches montraient un grand nombre de microbes prenant et ne prenant pas le Gram.

Quant aux microbes isolés dans cette 2<sup>e</sup> série d'expériences, il faut noter, à part ceux mentionnés plus haut, le *bacillus Rodella* n° 3; cet anaérobie, prenant le Gram, donne des spores et fait légèrement fermenter le glucose.

*Bacillus Rodella* et *para putrificus Bienstock* ont beaucoup de caractères communs. Cependant, comme le premier de ces microbes est immobile et qu'il coagule le lait au bout de quelques jours, nous le considérons plutôt comme *bacillus Rodella* de l'xsudat péritonéal.

Nous avons isolé, dans la même expérience, un bacille anaérobie strict de 2-3  $\mu$ , d'aspect spirillaire, formant parfois des chaînettes de 20 éléments et plus. Ce microbe donne un peu de gaz dans la gélose sucrée, se développe mal dans le bouillon sucré et le lait où il donne un petit dépôt granuleux; ne coagule pas le lait; ne décolore pas les milieux tournesolés; ne se développe pas dans le milieu acide; ne liquéfie pas la gélatine dans laquelle il pousse difficilement; ne décompose pas l'albumine.

Il ne prend pas du tout le Gram; il paraît ne pas former de spores, bien qu'on trouve parfois dans son milieu des formations sphériques. Il est immobile et inoffensif pour les souris (injections intrapéritonéales). Le même microbe a été aussi trouvé dans le sang du cœur prélevé immédiatement après la mort de l'animal. De tous les microbes anaérobies de la flore intestinale décrits par *Tissier, Veillon et Zuber, Bienstock, Jakobson, Rodella et Rist*, il se rapproche, surtout par ses caractères, du *bacillus capillosus Tissier*.

Ainsi, l'ensemencement de l'xsudat péritonéal, dans ce cas d'étranglement, ne donne lieu au développement des microbes que lorsqu'il est fait 23-24 heures après le début de l'expérience. Le fait qu'on ne pouvait pas obtenir des cultures de microbes avant cette date tient probablement au très petit nombre de ces microbes (qu'on trouvait sur des frottis) ou bien à l'affaiblissement de leur vitalité.

Dans toutes ces expériences, la paroi de l'intestin étranglé montrait, à l'autopsie, des lésions nécrotiques. L'xsudat péritonéal renfermait cependant des microbes bien avant la mort de

l'animal. Il était donc intéressant d'établir quelles sont les lésions qui favorisent le passage des microbes à travers la paroi intestinale, de rechercher si la stase veineuse et l'œdème sont des causes suffisantes ou si, comme le pensent quelques auteurs, l'existence de lésions nécrotiques est indispensable. C'est dans cette intention qu'ont été faites 10 expériences (XIV-XXIII), dans lesquelles nous avons sacrifié nos animaux à certains intervalles après l'étranglement.

Ces expériences ont été pratiquées de la même façon que les précédentes; on opérait sur la portion inférieure de l'intestin grêle au voisinage du cœcum. On faisait l'examen bactériologique de l'excès d'excrément et du sang du cœur.

L'examen histologique portait sur la rate et la paroi de l'intestin étranglé. Ordinairement on examinait plusieurs morceaux de la région étranglée, car l'expérience nous a montré que les lésions sont, dans ces cas, distribuées d'une façon irrégulière. Les microbes étaient trouvés en même temps au voisinage des cellules épithéliales et sur le péritoine, sans envahir les couches de la paroi. Quelquefois des microbes isolés étaient trouvés dans l'épaisseur de la muqueuse.

Dans d'autres endroits, où des hémorragies abondantes avaient amené une nécrose des tissus avec la desquamation épithéliale, les microbes ont pénétré en masse dans l'épaisseur de la paroi. Ces microbes ayant traversé la paroi de l'intestin, envahissaient la surface péritonéale des régions voisines où les différentes couches de l'intestin étaient tout à fait indemnes.

Déjà deux heures après l'étranglement, on peut constater à l'œil nu que l'intestin est hyperémique; sa paroi est épaissie par l'œdème et la congestion.

A l'examen histologique, on trouve une distension des capillaires sanguins des villosités. L'épithélium de revêtement reste intact; les cellules épithéliales ne présentent encore aucune altération. Les cellules de la sous-muqueuse épaissie sont disloquées par l'œdème. A ce moment, on ne trouve pas encore de microbes ni dans la paroi de l'intestin ni sur la surface péritonéale. L'ensemencement de l'excès d'excrément péritonéal, dans lequel l'examen microscopique révèle quelques globules rouges et des leucocytes, reste stérile. Il en est de même pour la rate et le sang du cœur. Dans les heures qui suivent, par exemple 6 heures après le début de l'ex-

périence, la stase veineuse devient plus intense. Les capillaires sanguins éclatent et les globules rouges viennent infiltrer la muqueuse des villosités. Lorsque ces dernières ne sont pas hémorragiques, on trouve à leur centre un énorme lac lymphatique qui vient presque au contact du revêtement épithéial.

En même temps, on constate un œdème de la sous-muqueuse et l'hyperémie des couches musculaires. L'épithélium de revêtement est encore presque partout intact; par places, on trouve quelques cellules épithéliales desquamées par le passage dans la cavité intestinale d'un grand nombre de globules rouges. La surface des villosités est recouverte d'un grand nombre de bactilles prenant en grande partie le Gram. On trouve quelques microbes isolés dans l'épaisseur des villosités, mais nullement dans la sous-muqueuse, ni sur la surface péritonéale.

Il semble parfois que des bactilles se trouvent dans l'intérieur même des cellules normales de l'épithélium de revêtement. Il s'agit bien entendu des microbes collés, pour ainsi dire, à la surface de ces cellules. L'exsudat présente à ce moment une teinte légèrement rougeâtre; à l'examen microscopique, on y trouve un grand nombre de globules rouges et de leucocytes, mais pas de microbes. L'ensemencement de l'exsudat péritonéal, de la rate et du sang du cœur reste encore négatif.

Plus tard, le processus hémorragique s'étend à la sous-muqueuse, aux couches musculaires (surtout à la couche musculaire externe) et à la zone sous-péritonéale. Les leucocytes polynucléaires envahissent en même temps les couches sous-muqueuse et sous-péritonéale.

Cependant, malgré toutes ces lésions, l'épithélium de revêtement reste encore intact et constitue une barrière pour les microbes qui se trouvent en grande quantité à sa surface.

Ces derniers se groupent en grands amas, surtout dans les endroits où les cellules épithéliales commencent à accuser des signes d'une dégénérescence muqueuse (les contours du protoplasma ne sont plus nets, les cellules voisines se confondent; les noyaux se colorent difficilement, le mucus devient plus abondant à leur niveau).

Cependant, ici encore, les milieux ensemencés avec l'exsudat péritonéal, la rate et le sang du cœur sont restés stériles.

Nous passons maintenant à l'expérience où nous avons observé

pour la 4<sup>re</sup> fois le passage d'un grand nombre de microbes dans la paroi intestinale et sur sa surface péritonéale.

Il s'agit d'un lapin sacrifié 16 heures après l'étranglement intestinal (exp. XVIII). L'exsudat péritonéal est légèrement trouble, peu abondant. L'anse étranglée est tuméfiée, d'un rouge cerise, couverte de fausses membranes fibrino-purulentes qui la font adhérer aux anses voisines. La rate n'est pas hypertrophiée. Les frottis d'exsudat ne montrent pas de microbes. Les milieux de culture, ensemencés avec une grande quantité de liquide péritonéal, sont restés stériles. Il en est de même pour le sang du cœur ainsi que pour la rate, sur les coupes histologiques de laquelle il n'a pas été non plus trouvé de microbes.

L'examen microscopique de l'anse étranglée montre une hémorragie intense de toutes les couches de la paroi, un grand nombre de leucocytes dans la couche sous-muqueuse, dans les espaces interfasciculaires de la couche sous-péritonéale, où les vaisseaux lymphatiques sont très dilatés. Les fausses membranes qui recouvrent le péritoine sont infiltrées par un nombre considérable de polynucléaires.

Les cellules épithéliales de revêtement sont encore intactes ; on trouve cependant, surtout au sommet des villosités, des cellules dont les contours ne sont plus nets et dont le protoplasma a sécrété une grande quantité de mucus contenant des bactéries prenant le Gram. Par places, le revêtement épithéial est desquamé, et c'est ainsi qu'on trouve dans la muqueuse un grand nombre de microbes au milieu des globules rouges, des leucocytes polynucléaires et des lymphocytes. Le nombre de ces microorganismes diminue au fur et à mesure qu'on s'enfonce dans l'épaisseur de la paroi. On n'en trouve plus du tout dans les couches musculaires. Par contre, ils sont de nouveau très nombreux dans les fausses membranes péritonéales. Ici on ne voit que *de gros bacilles prenant le Gram*. On retrouve ces mêmes microbes sur les coupes des régions voisines de l'anse étranglée, ici, ils occupent exclusivement les fausses membranes. Il est évident qu'il s'agit ici des lésions de voisinage.

Lorsqu'on sacrifie les lapins 18 à 26 heures après l'étranglement on constate que les foyers nécrotiques deviennent plus nombreux et plus étendus. En même temps le nombre de microbes passant dans l'épaisseur de la paroi devient aussi

plus grand. On en trouve surtout dans la muqueuse et la sous-muqueuse où ils se disposent en gros amas. Lorsqu'on examine ces endroits à un fort grossissement, on constate qu'en réalité ces microbes se trouvent dans l'intérieur des leucocytes dont on distingue difficilement le protoplasma décoloré par les nombreux.

A ce moment, on ne trouve pas encore de foyers nécrotiques dans la couche musculaire où les microbes sont également peu nombreux 24 heures après l'étranglement.

L'ensemencement de l'exsudat péritonéal n'a donné lieu au développement des microbes, que lorsqu'il était pratiqué 24 heures après l'étranglement.

Sur des coupes histologiques de l'anse intestinale, restée étranglée pendant 28 heures, on perçoit une nécrose étendue à toute la muqueuse et la sous-muqueuse, dans lesquelles on trouve des microbes de toutes espèces et en particulier le *bacillus paraputrificus* ainsi que les *cocci*. Des microbes forment une bande d'infiltration parallèle aux couches musculaires; ces dernières renferment aussi un certain nombre de microbes. Les faisceaux musculaires sont disloqués par des foyers hémorragiques. On trouve peu de microorganismes de l'autre côté des couches musculaires. Les microbes qui s'y rencontrent sont exclusivement des bacilles prenant le Gram, parfois sporulés.

On trouve à peu près le même tableau 31 heures après l'étranglement; il est difficile de distinguer à ce moment la structure des différentes couches, la paroi intestinale paraît homogène, hyaline.

Malgré l'intensité du processus nécrotique trouvé dans les 2 dernières expériences, on ne trouve à la surface péritonéale que des microbes prenant le Gram. L'ensemencement de l'exsudat a donné lieu au développement du *perfringens* et du *paraputrificus*.

En résumé nos observations nous permettent de penser que *le passage des microbes à travers la paroi intestinale vers le péritoine est lié à la nécrose de cette dernière et surtout à la nécrose de l'épithélium de revêtement*. La stase veineuse et l'œdème ne permettent pas à eux seuls, aux microorganismes de traverser la barrière épithéliale. Mais, par les hémorragies et les troubles de nutrition qu'ils amènent, ils provoquent la nécrose de l'épithé-

lum du revêtement. Si minimes que soient les foyers nécrotiques, ils permettent aux microorganismes de pénétrer dans la paroi de l'intestin.

Lorsque les microbes ont franchi cette première barrière, ils en rencontrent, dans leur acheminement vers le péritoine, une seconde représentée par la couche musculaire.

Nous partageons, à ce point de vue, la manière de voir de plusieurs auteurs qui se sont occupés de la question (*N. Tchistovitch, Clecki, Bosc et Blanc*, etc.).

Avant d'arriver aux couches musculaires, les microbes trouvent la sous-muqueuse complètement infiltrée par des polynucléaires au moment même où les microbes peuvent commencer leur migration à travers la paroi. Ces leucocytes englobent la grande majorité des microbes dont un petit nombre parviennent jusqu'au péritoine. *Les hémorragies abondantes favorisent le passage de microbes.*

*Cependant, le nombre de microbes qui traversent la paroi est insignifiant lorsque cette dernière n'est pas atteinte par le processus nécrotique.*

Malgré les observations de quelques auteurs (par exemple, *Clecki*), qui font jouer un rôle très important aux vaisseaux sanguins dans le passage des microbes à travers la paroi intestinale, il ne nous est jamais arrivé de constater la présence de microorganismes dans les vaisseaux à paroi intacte, même lorsque ces derniers étaient entourés par un grand nombre de microbes.

Il suffit d'étudier les coupes histologiques pour se rendre compte que les couches musculaires opposent une véritable barrière aux microbes. Elles constituent un vrai filtre (*N. Tchistovitch*) qui ne laisse passer qu'un très petit nombre de microorganismes, et cela même lorsqu'elles présentent de nombreux foyers hémorragiques. Parmi les bacilles qui traversent cette barrière, on ne trouve que ceux qui prennent le Gram.

Les espaces interfasciculaires de la couche musculaire, ainsi que la sous-séreuse, présentent un nombre considérable de polynucléaires. Il est inutile de rappeler qu'à l'état normal, la sous-séreuse est tout à fait insignifiante; elle prend au contraire des dimensions considérables dans l'étranglement, grâce à l'œdème et l'infiltration leucocytaire dont nous venons de parler.

La sous-séreuse ne semble pas opposer une grande résistance au passage des microbes.

Nous n'avons, en effet, jamais trouvé des microbes dans la sous-séreuse sans en trouver en même temps sur la surface péritonéale. Par contre, il nous est arrivé souvent de trouver beaucoup plus de microbes dans les fausses membranes que dans les couches musculaires et sous-péritonéales.

Cela tient probablement à ce que les microbes, ayant traversé la paroi en petit nombre, se sont multipliés dans la cavité péritonéale.

Il est indiscutable que le péritoine oppose une certaine résistance au passage des microbes; il est cependant difficile d'admettre, comme le font certains auteurs, que cette partie de la paroi est la plus résistante (*Ocker-Blom, Binagli*). *Binagli* pense que le péritoine oppose une résistance au passage des micro-organismes tant que ses cellules endothéliales sont intactes.

Des expériences faites par *F. Tchistovitch* parlent contre cette manière de voir. Ce savant injectait dans la cavité péritonéale des animaux une solution de nitrate d'argent de 1-10 0'0 et de la teinture d'iode. L'examen bactériologique de l'exsudat péritonéal, pratiqué 2 jours après ces injections, a montré 2 fois des microbes sur 20 expériences. Dans l'un de ces 2 cas, il a été trouvé une nécrose de l'intestin et l'auteur admet la possibilité d'une erreur de technique pour le 2<sup>e</sup> cas. Avant l'injection de substances irritantes dans la cavité abdominale, on introduisait dans le tube digestif des animaux en expérience des cultures de *pyocyanus*, *prodigiosus*, *vibrio cholerae asiaticus*, *bac. indicus*.

Un fait parle contre la résistance des cellules de l'épithélium de revêtement normal, c'est la présence d'un grand nombre de microbes dans la paroi de l'appendice chez le lapin. Cette constatation a été faite, il y a déjà longtemps, par *Ribbert* et *Bizzozero* et confirmée depuis par d'autres. Nous avons trouvé, sur des coupes d'appendices de 3 lapins normaux, un grand nombre de microbes dont presque tous prenaient le Gram et étaient logés dans le tissu lymphoïde.

Nous avons été frappé par ce fait que tous ces bacilles se trouvent dans l'intérieur des polynucléaires; plusieurs d'entre eux se colorant déjà faiblement et commençant à se désagrégner.

Malgré la présence d'un très grand nombre de bacilles dans les follicules lymphatiques, on n'en trouve pas du tout dans les couches musculaires ni sur la surface péritonéale. L'étude histologique des coupes de l'appendice et de *sacculus rotundus* permet de se rendre compte du mécanisme même de la pénétration des microbes dans les follicules.

En effet, *l'épithélium de revêtement qui recouvre les follicules lymphatiques est infiltré par de gros polynucléaires*. Ces derniers, qui se trouvent entre les cellules épithéliales, renferment souvent des microbes. *Il est évident que les leucocytes ayant englobé des microorganismes qui se trouvent à la surface de la muqueuse, les transportent dans les follicules lymphatiques*. Ces microbes, comme il a été dit plus haut, subissent ici une certaine dégénérescence. Il est impossible de dire si certains de ces microbes sont amenés par les voies lymphatiques dans le courant circulatoire.

Nous savons qu'ils ne pénètrent pas dans la couche musculaire et qu'on ne les trouve pas sur la surface péritonéale. Il n'en est pas de même lorsqu'on amène une perturbation de la nutrition. Ainsi, un lapin chez qui nous avons pratiqué l'étranglement de l'extrémité de l'appendice (au moyen d'un anneau en caoutchouc) a été sacrifié 48 heures après l'opération. Nous avons trouvé chez lui une désagrégation complète de la portion de l'appendice étranglé et une péritonite suppurée généralisée. Nous n'avons jamais observé de lésions aussi graves dans l'étranglement expérimental de l'intestin grêle ou du gros intestin. La paroi nécrosée de l'appendice renfermait un nombre considérable de bacilles, surtout les *perfringens* et les *para-putrificus*.

Rappelons que nous avons également trouvé des leucocytes entre les cellules épithéliales dans les cas d'étranglement de l'intestin grêle et du gros intestin. Il est donc bien possible que les quelques rares microbes que nous avons observés dans la muqueuse à épithélium de revêtement intact, aient été transportés par des leucocytes.

Cette manière de voir, soutenue depuis longtemps par *N. Tchistovitch*, nous paraît plus logique que celle de quelques autres auteurs pour qui les microbes traversent les cellules épithéliales (*Ribbert*) ou bien se frayent le chemin entre elles (*Bizzozero*).

Nous ne pensons pas que le passage des microbes à travers la paroi intestinale soit un phénomène passif et que toutes les

espèces puissent également traverser l'intestin. Il nous semble, au contraire, que toutes les couches de la paroi, tant qu'elles ne sont pas complètement nécrosées, opposent une réelle résistance au passage des microbes. Cette résistance n'est pas surmontée partout les microbes. Ainsi, les coupes histologiques montrent que les premiers microbes qui apparaissent sur la surface péritonéale sont toujours de gros bacilles prenant le Gram, du type du bacille *perfringens*. On constate la présence de ces microbes aussitôt que les petits foyers nécrotiques de la muqueuse commencent à laisser passer les microorganismes. Même dans les stade avancés de l'étranglement, alors que la muqueuse et la sous-muqueuse entièrement nécrosées fourmillent de microbes, on ne trouve dans les fausses membranes que les microbes prenant le Gram. L'ensemencement de l'exsudat péritonéal (28 heures après le début de l'expérience) ne donne que des anaérobies (*perfringens* et *paraputrificus*). On ne trouve même pas de *bacterium coli*, que les auteurs indiquent toujours parmi les microbes qui apparaissent les premiers dans l'exsudat lors de l'étranglement intestinal.

Nous avons donc l'impression que *tant que la paroi intestinale n'est pas complètement nécrosée, elle laisse passer d'abord des anaérobies — bacillus perfringens et puis bacillus para-putrificus. Le bacterium coli pénètre plus tard, alors que la nécrose est plus avancée. Quant aux cocci, nous n'avons réussi à les cultiver que deux fois, après la mort des lapins, alors que l'intestin était complètement nécrosé.*

Comme nous admettons que le passage des microbes à travers la paroi est lié à la nécrose de celle-ci, il est inutile d'insister sur le moment où ce passage commence à avoir lieu. Plus graves seront les troubles de nutrition lors de l'étranglement, plus vite apparaîtra la nécrose de la paroi et avec elle le passage de microbes.

Pour terminer nos observations, nous voulons encore noter l'absence de microbe, dans le sang et la rate des animaux, même dans les stades tardifs de l'étranglement. La pression sanguine est souvent abaissée, probablement grâce à l'intoxication de l'organisme. Il est, en effet, souvent difficile de recueillir du sang dans les veines de l'oreille.

L'exsudat péritonéal, même prélevé après la mort de l'animal et ensemencé en grande quantité, ne donne lieu au développement

que d'un petit nombre de colonies. D'autre part, l'autopsie des lapins morts de l'étranglement intestinal ne révèle qu'une péritonite localisée qui ne s'étend que sur le voisinage tout à fait immédiat. Tous ces faits nous font penser que la mort de l'animal est plutôt provoquée, dans les cas qui nous intéressent, par l'intoxication de l'organisme que par l'infection de la cavité péritonéale.

#### CONCLUSIONS

1. Le passage des microbes dans la paroi de l'intestin étranglé est lié aux phénomènes de nécrose ainsi qu'à la desquamation de l'épithélium de revêtement, parfois assez peu marqués pour n'être observés qu'à l'examen microscopique.

2. Le moment de l'apparition des microbes dans la paroi intestinale dépend du degré de l'étranglement, ainsi que des troubles de la nutrition et des lésions nécrotiques provoquées par ce dernier.

3. L'absence de microbes sur des frottis et sur des milieux ensemencés avec de l'xsudat péritonéal n'est pas toujours une preuve que les microbes n'ont pas traversé la paroi intestinale.

4. Les anaérobies qui digèrent les matières albuminoïdes comme le *bac. perfringens* et le *bac. para-putrificus* traversent plus facilement la paroi de l'intestin étranglé que le *bacterium coli* et surtout les *cocci*, qu'on ne trouve que lorsque la nécrose des tissus est très intense.

5. Lorsque l'épithélium de revêtement est intact, les microbes sont transportés dans la muqueuse par des leucocytes. On s'en rend facilement compte lorsqu'on étudie, sur les coupes histologiques, le passage des microbes de la cavité intestinale dans les follicules lymphatiques de l'appendice et de *sacculus rotundus* du lapin sain.

C'est un devoir agréable pour nous que d'exprimer notre sincère reconnaissance à M. le professeur Metchnikoff pour son aimable accueil ainsi que pour tous les conseils qu'il nous a prodiguer.

Nous remercions également MM. les docteurs Besredka et Weinberg d'avoir bien voulu nous faciliter l'exécution de ce travail..



## BIBLIOGRAPHIE

BERESTNEFF. — *Wratch*, 1906, n° 15, p. 458.  
 CLECKI. — *Annales P.*, 1895, t. IX, p. 710.  
 BIENSTOCK. — *Annales P.*, 1900, t. XIV, p. 750.  
 BIENSTOCK. — *Annales P.*, 1906, t. XX, p. 407.  
 BIENSTOCK. — *Archiv. für hygiene*, 1899. Bd. 36, § 335.  
 BONNECKEN. — *Virchow's Archiv.*, 1890. Bd. 120. § 7.  
 BOSC et BLANC. — *Arch. de médecine expérим.*, 1896, t. VIII, p. 723, 735.  
 CORNIL et N. TCHISTOWITCH. — *Arch. de méd. expérим.*, 1889, t. I, p. 353.  
 FICKER. — *Arch. für hygiene*, t. LII. 1905, p. 179.  
 JACOBSON. — *Annales P.*, 1908, p. 300.  
 E. METCHNIKOFF. — *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1903. t. 1, n° 6, p. 217, 265.  
 E. METCHNIKOFF. — *Annales Pasteur*, 1894. t. VIII. p. 706.  
 E. METCHNIKOFF. — *C. R. de l'Académie des Sciences*, t. CXLII, 1908,  
 p. 579.  
 NASAROFF. — *Inaug-Dissert.*, 1908. Saint-Pétersbourg.  
 W. OPPEL. — *Archives russes de pathologie*, etc., 1901, t. XII. p. 382.  
 RITTER. — *J.-D. 1890 Pöttingen. Ref.*, Schott.  
 RIST. — *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1905, t. III. p. 1, 49, 97.  
 RODELLA. — *Zeitschrift für hygiene*, 1902, Bd. 39, § 201.  
 ROGER et GARNIER. — *Revue de médecine*, 1906, p. 953, 609.  
 ROGER et GARNIER. — *Soc. de Biologie*, 1906. t. II, p. 27.  
 SIMONCINI. — *Ref. Baumgart. Jahresbericht*, 1899.  
 N. TCHISTOWITCH. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889. t. III, p. 209.  
 A. SCHOTT. — *Zentralbl. für bacteriologie*, etc., 1901. Bd. 29.  
 F. TCHISTOWITCH. — *Bolnitchnaja gazeta*, 1897, *Rez. Baumgart. Jahresber.*  
 1897.  
 TISSIER. — *Recherches sur la flore intestinale*, etc., Paris. 1900.  
 TISSIER. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, n° 2, p. 189.  
 VEILLON et ZUBER. — *Archives de médecine expérimentale*, 1898, n° 4,  
 p. 517.

---

*Le Gérant : G. MASSON.*